

Rec'd PST/PTO 03 AUG 2005

PCT/JP 2004/001326

#2

1U/544261

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

09.2.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年 2月10日

出願番号  
Application Number: 特願2003-032123  
[ST. 10/C]: [JP 2003-032123]

RECEIVED	
25 MAR 2004	
WIPO	PCT

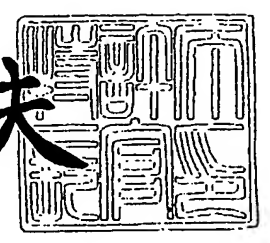
出願人  
Applicant(s): 萬有製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 3月11日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2004-3018978

【書類名】 特許願  
【整理番号】 0301  
【あて先】 特許庁長官 殿

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 守谷 実

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 坂本 俊浩

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 石川 誠

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 金谷 章生

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 深見 竹広

## 【特許出願人】

【識別番号】 000005072

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目2番3号

【氏名又は名称】 萬有製薬株式会社

【代表者】 長坂 健二郎

【電話番号】 03(3270)3222

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013077

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

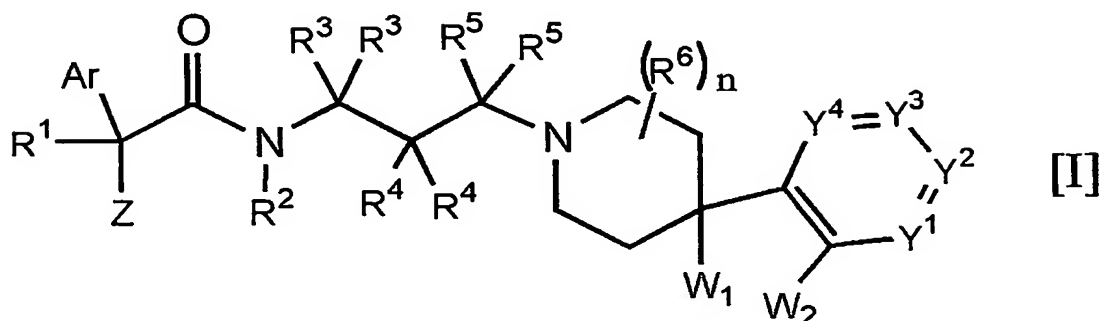
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピペリジン誘導体を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 [I]

【化 1】



〔式中、 $R^1$ は、水素原子、水酸基、若しくはハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表すか、又は $R^1$ と $Z$ とが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に3～6員の脂肪族炭素環若しくは脂肪族複素環を形成し、そして該脂肪族炭素環若しくは脂肪族複素環は、グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい。

$R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^5$ は、各々独立して、水素原子又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

$R^4$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

$R^6$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

$n$ は、1～8の整数を表す。

$W^1$ 及び $W^2$ は、水素原子を表すか、又は $W^1$ と $W^2$ とが一緒になって $-O-C H_2-$ 、 $-C H_2-C H_2-$ 若しくは $-C H_2-O-$ を形成する。

$Z$ は、低級アルキル基若しくは $C Y$ を表すか、又は $R^1$ と $Z$ とが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に3～6員の脂肪族炭素環若しくは脂肪族複素環を形成し、そして該脂肪族炭素環若しくは脂肪族複素環は、グループ $\alpha$ からな



る群から選択される置換基を有していてもよい。

CYは、グループ $\alpha$ からなる群から選択される1若しくは2以上の置換基を有していてもよい環式基であって、

- 1) 3～10員の脂肪族炭素環基、
- 2) 3～10員の脂肪族複素環基、
- 3) 5若しくは6員の芳香族炭素環基、及び
- 4) 5若しくは6員の芳香族複素環基、からなる群から選択される基を

表す。

Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>及びY<sup>4</sup>は、各々独立して、グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよいメチレン基又は窒素原子を表す。但し、Y<sup>1</sup>からY<sup>4</sup>のすべてが同時に窒素原子となることはない。

Arは、グループ $\beta$ からなる群から選択される1種若しくは2種以上の置換基を有していてもよい、1又は2環性の芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基を表す。]で表されるピペリジン誘導体又はその薬学上許容される塩を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

[グループ $\alpha$ ]

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、オキソ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、(低級アルキルオキシカルボニル)アミノ基、(低級アルキルオキシカルボニル)低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、(低級アルキルカルボニル)アミノ基、(低級アルキルカルボニル)低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、(モノ低級アルキルカルバモイル)低級アルキルアミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキルアミノ基、カルバモイルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ス

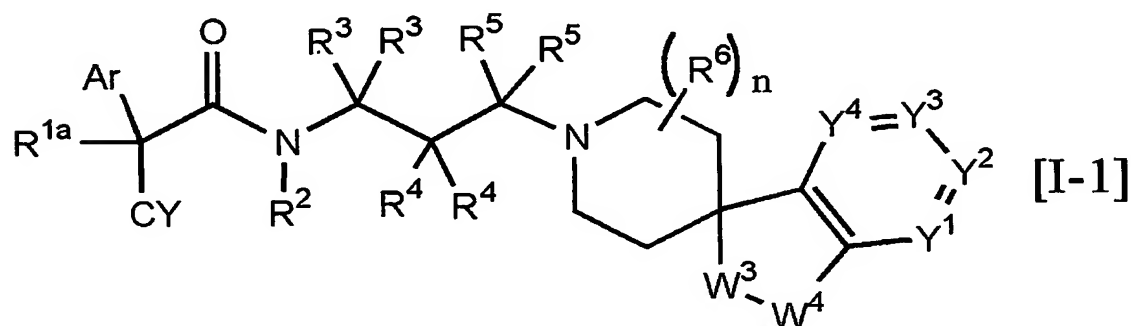
ルファモイル基、モノ低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル)アミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル)低級アルキルアミノ基及び(ジ低級アルキルスルファモイル)低級アルキルアミノ基。

〔グループβ〕

ニトロ基、アリールオキシ基、低級シクロアルキル基、低級シクロアルキルオキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基。

【請求項2】 拮抗剤が、一般式〔I-1〕

〔化2〕



〔式中、R1aは、水素原子、水酸基又はハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル基を表す。

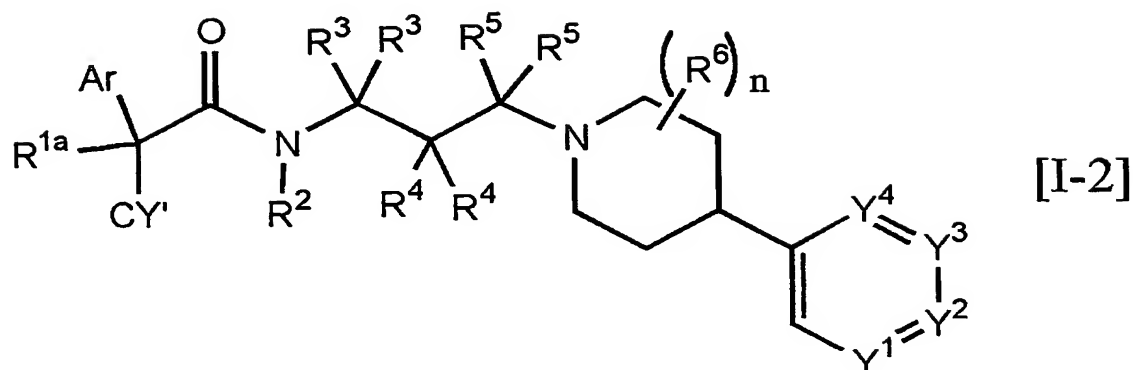
W3は、-O-又は-CH2-を表す。

W4は、-CH2-又は-O-を表す。但し、W3とW4とが同時に-O-となることはない。

R2、R3、R4、R5、R6、Y1、Y2、Y3、Y4、CY、Ar及びnは、請求項1に記載のものと同義である。〕で表されるものである、請求項1に記載の拮抗剤。

【請求項3】 拮抗剤が、一般式〔I-2〕

【化3】



〔式中、CY' は、ピロリル基、イミダゾリル基、低級アルキルイミダゾリル基、4-ニトロイミダゾリル基、トリアゾリル基、低級アルキルトリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリドニル基、2-オキソ-1-ピペリジニル基、2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキル-2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキルスルホニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基及び4-低級アルキルカルボニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基からなる群から選択される置換基を表す。R<sup>1a</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、Ar 及び n は、請求項2に記載のものと同義である。〕で表されるものである、請求項1に記載の拮抗剤。

【請求項4】 R<sup>1a</sup>が、水素原子、メチル基又は水酸基である請求項1に記載の拮抗剤。

【請求項5】 R<sup>2</sup>が、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基又はイソプロピル基である請求項1に記載の拮抗剤。

【請求項6】 R<sup>3</sup>が、いずれも水素原子である請求項1に記載の拮抗剤。

【請求項7】 R<sup>4</sup>が、水素原子、フッ素原子及び水酸基からなる群から選択されるものである請求項1に記載の拮抗剤。

【請求項8】 R<sup>5</sup>が、水素原子又はメチル基である請求項1に記載の拮抗剤。

【請求項9】 R<sup>6</sup>が、水素原子、フッ素原子及びメチル基からなる群から選択されるものである請求項1に記載の拮抗剤。

【請求項10】 Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>及びY<sup>4</sup>が、-CH-、-CF-、-C(N

HCOCH<sub>3</sub>)-、-C(NHCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-又は-N-からなる群から選択されるものである請求項1に記載の拮抗剤。

【請求項11】 CYで表される環式基における環が、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、ピロリジン環、モルホリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、ベンゼン環、ジヒドロピリジン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、オキサゾール環、オキサジアゾール環、オキサゾリジン環及びチアゾール環からなる群から選択されるものである請求項1に記載の拮抗剤。

【請求項12】 CYが、フェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、ピリジン-3-イル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、2-フルオロピリジン-4-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基、6-メトキシピリジン-3-イル基、ピロール-1-イル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、2-メチルイミダゾリル基、4-メチルイミダゾリル基、1,2,3-トリアゾール-1-イル基、4-メチル-1,2,3-トリアゾール-1-イル基、1,2,4-トリアゾール-1-イル基、1,2,3,4-テトラゾール-1-イル基、1,2,3,4-テトラゾール-2-イル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、ジヒドロピリジニル基、2-ピペリドン-1-イル基、2-ピリドン-1-イル基、2-ピロリドン-1-イル基、オキサゾリジン-2-オン-1-イル基、4-メタンスルホニル-ピペラジン-2-オン-1-イル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基からなる群から選択される置換基である請求項1に記載の拮抗剤。

【請求項13】 Arで表される1又は2環性の芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基における芳香族環が、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン基及びピリミジン環からなる群から選択されるものである請求項1に記載の拮抗剤。

【請求項14】 Arが、フェニル基、4-フルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-

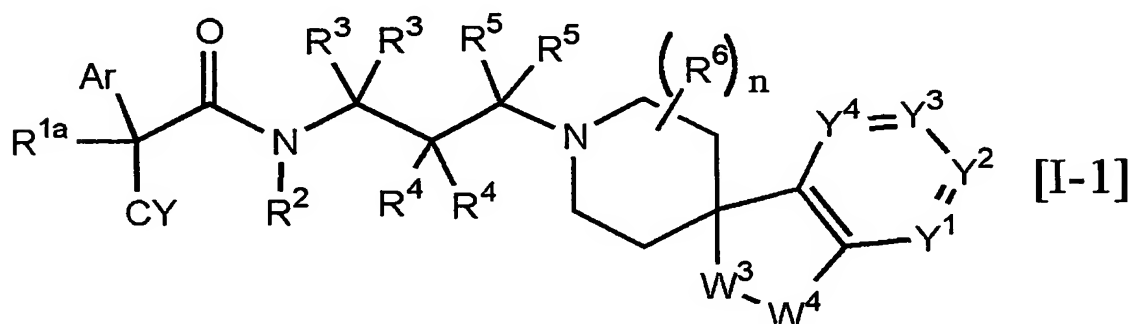
トリル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基、6-メトキシピリジン-3-イル基、ピラジニル基及びピリミジニル基からなる群から選択される置換基である請求項1に記載の拮抗剤。

【請求項15】 請求項1～14に記載の剤を有効成分とする肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風及び脂肪肝に代表される代謝系疾患；狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病及び電解質異常に代表される循環器系疾患；過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症及びアルコール依存症に代表される中枢及び末梢神経系疾患；不妊症、早産及び性機能障害に代表される生殖系疾患；消化管疾患；呼吸器疾患；癌又は皮膚色素沈着の予防剤又は治療剤。

【請求項16】 肥満症の予防剤又は治療剤である請求項15に記載の予防剤又は治療剤。

【請求項17】 一般式 [I-1]

【化4】



[式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、W<sup>3</sup>、W<sup>4</sup>、CY、Ar及びnは、請求項2に記載のものと同義である。] で表されるピペリジン誘導体又はその薬学上許容される塩。

【請求項18】 R<sup>1a</sup>が、水素原子、メチル基又は水酸基である請求項17に記載の化合物。

【請求項19】 R<sup>2</sup>が、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基

又はイソプロピル基である請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 20】  $R^3$  が、いずれも水素原子である請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 21】  $R^4$  が、水素原子、フッ素原子及び水酸基からなる群から選択されるものである請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 22】  $R^5$  が、水素原子又はメチル基である請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 23】  $R^6$  が、いずれも水素原子である請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 24】  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  及び  $Y^4$  が、 $-\text{CH}-$ 、 $-\text{CF}-$ 、 $-\text{C}(\text{HCOCH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{NHCOC}_2\text{H}_5)-$  及び  $-\text{N}-$  からなる群から選択されるものである請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 25】  $\text{CY}$  で表される環式基における環が、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、ピロリジン環、モルホリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、ベンゼン環、ジヒドロピリジン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、オキサゾール環、オキサジアゾール環、テトラゾール環、オキサゾリジン環及びチアゾール環からなる群から選択されるものである請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 26】  $\text{CY}$  が、フェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、ピリジン-3-イル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、2-フルオロピリジン-4-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基、6-メトキシピリジン-3-イル基、ピロール-1-イル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、2-メチルイミダゾリル基、4-メチルイミダゾリル基、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基、4-メチル-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル基、1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル基、1, 2, 3, 4-テトラゾール-2-イル基、チアゾリル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジニル基、2-ピペリドン-1-イル

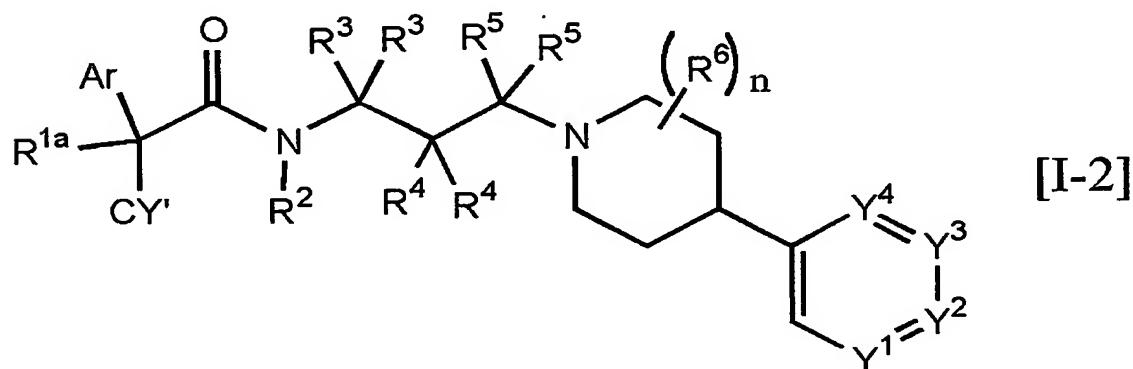
基、2-ピリドン-1-イル基、2-ピロリドン-1-イル基、オキサゾリジン-2-オン-1-イル基、4-メタンスルホニル-ピペラジン-2-オン-1-イル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基からなる群から選択される置換基である請求項17に記載の化合物。

【請求項27】 Arで表される1又は2環性の芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基における芳香族環が、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環及びピリミジン環からなる群から選択されるものである請求項17に記載の化合物。

【請求項28】 Arが、フェニル基、4-フルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基及び6-メトキシピリジン-3-イル基からなる群から選択される置換基である請求項17に記載の化合物。

【請求項29】 一般式 [I-2]

【化5】

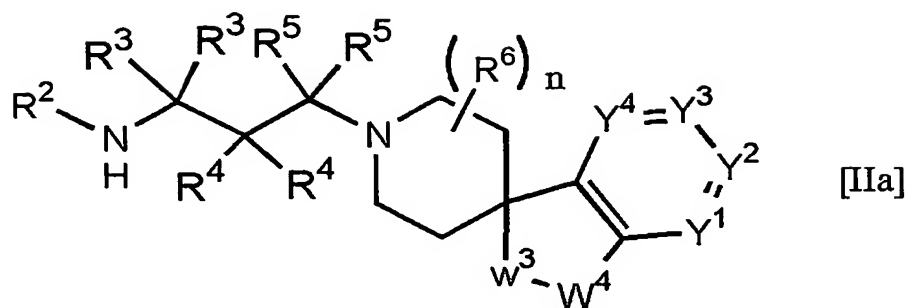


[式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、CY'、Ar及びnは、請求項3に記載のものと同義である。]で表されるピペリジン誘導体又はその薬学上許容される塩。

【請求項30】 請求項17に記載の化合物又は請求項29に記載の化合物、及び医薬上許容される担体を含有する医薬組成物。

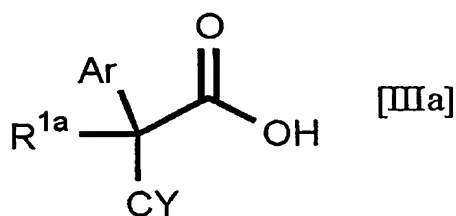
【請求項31】 一般式 [I-1] で表される化合物の製造方法であって、一般式 [I I a]

## 【化6】



〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 及び $n$ は、請求項2に記載のものと同義である。〕で表される化合物と一般式〔IIIa〕

## 【化7】



〔式中、 $Ar$ 、 $R^{1a}$ 及び $CY$ は、請求項2に記載のものと同義である。〕で表される化合物をアミド化する工程、を包含する方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬の分野において有用なピペリジン誘導体に関する。この化合物は、メラニン凝集ホルモン受容体拮抗物質として作用し、各種の循環器系疾患、神経系疾患、代謝系疾患、生殖系疾患、呼吸器疾患、消化管疾患等の予防剤又は治療剤として有用である。

## 【0002】

## 【従来の技術】

メラニン凝集ホルモン (Melanin Concentrating Hormone; 以下「MCH」と称す) は、1983年、川内らにより鮭の下垂体より初めて単離された環状のペプチドホルモン／神経ペプチドである。〔ネイチャー (Nature)、305巻、321頁 (1983年)〕。魚類では、メラ



ニン細胞刺激ホルモンと機能的に拮抗して、黒色素胞内のメラニン顆粒の凝集を引き起こし、体色の変化に関与することが知られている。[インターナショナル・レビュー・オブ・サイトロジー (International Review of Cytology)、126巻、1頁(1991年); トレンズ・イン・エンドクリノロジー・アンド・メタボリズム (Trends in Endocrinology and Metabolism)、5巻、120頁(1994年)]。又、哺乳動物においては、MCHを含有するニューロンの細胞体は視床下部外側野および不確帯に局在するが、その神経線維は脳内の非常に広い範囲に投射しており[ザ・ジャーナル・オブ・コンパラティブ・ニューロロジー (The Journal of Comparative Neurology)、319巻、218頁(1992年)]、MCHは生体において種々の中枢機能を司っているものと考えられる。

#### 【0003】

視床下部外側野は、古くより摂食中枢として知られており、さらに近年、MCHのエネルギー恒常性制御への関与を示唆する分子生物学的・薬理的知見が多く蓄積してきている。すなわち、遺伝的肥満モデル動物であるob/obマウス、db/dbマウス、AY/aマウス、Zucker fattyラットや絶食したマウスの脳内において、MCH前駆体のmRNAの発現が亢進することが報告されている[ネイチャー (Nature)、380巻、243頁(1996年)]; ダイアベテス (Diabetes)、47巻、294頁(1998年); バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)、268巻、88頁(2000年); モレキュラー・ブレイン・リサーチ (Molecular Brain Research)、92巻、43頁(2001年)]。

#### 【0004】

MCHをラットの脳室内に急性投与すると、摂食の亢進が観察され[ネイチャー (Nature)、380巻、243頁(1996年)]、慢性投与すると、過食を伴って肥満を呈する[プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカ

デミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、99巻、3240頁 (2002年)]。さらに、MCH前駆体遺伝子を欠失したマウスでは、野生型マウスに比べて摂食量の低下や体重当たりの酸素消費量の上昇が見られ、体脂肪の減少による低体重が観察されている [ネイチャー (Nature)、396巻、670頁 (1998年)]。

#### 【0005】

反対にMCH前駆体を過剰に発現するトランスジェニックマウスは、過食を伴う肥満とインスリン抵抗性を呈する [ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インヴェスティゲーション (The Journal of Clinical Investigation)、107巻、379頁 (2001年)]。その結果、MCHは、肥満形成における重要な因子であると共に、肥満をもリスク・ファクターとする代謝異常疾患や呼吸器疾患への関与が示唆される。その他、MCHには、不安惹起作用、癲癇、記憶・学習、利尿作用、ナトリウム・カリウムの排泄作用、オキシトシン分泌作用や、生殖・性機能への関与などが知られている [ペプタイズ (Peptides)、17巻、171頁 (1996年)；ペプタイズ (Peptides)、18巻、1095頁 (1997年)；ペプタイズ (Peptides)、15巻、757頁 (1994年)；ジャーナル・オブ・ニューロエンドクリノロジー (Journal of Neuroendocrinology)、8巻、57頁 (1996年)；クリティカル・レビューズ・イン・ニューロバイオロジー (Critical Reviews in Neurobiology)、8巻、221頁 (1994年)]。

#### 【0006】

MCHは、主として中枢神経系に存在するMCH受容体を介して多様な薬理作用を惹起する。MCHの受容体としては、1型受容体 (MCH-1R又はSLC-1) および2型受容体 (MCH-2R又はSLT) の少なくとも2種類の受容体が知られている [ネイチャー (Nature)、400巻、261頁 (1999年)；ネイチャー (Nature)、400巻、265頁 (1999年)；バ

イオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)、261巻、622頁(1999年)；ネイチャー・セル・バイオロジー (Nature Cell Biology)、1巻、267頁(1999年)；フェブス・レターズ (FEBS Letters)、457巻、522頁(1999年)；バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)、283巻、1013頁(2001年)；ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、276巻、20125頁(2001年)；プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、98巻、7564頁(2001年)；プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、98巻、7576頁(2001年)；ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、276巻、34664頁(2001年)；モレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacology)、60巻、632頁(2001年)】。

#### 【0007】

なかでも齧歯類に観察される薬理作用は、主としてMCH-1Rを介して惹起される[ゲノミクス (Genomics)、79巻、785頁(2002年)]。MCH-1Rの遺伝子欠損マウスにMCHを慢性投与しても過食及び肥満が観察されないことから、MCHによるエネルギー代謝制御はMCH-1Rを介して

惹起されることが知られている。さらに、MCH-1Rの欠損は、マウスの活動量を亢進することが知られており[プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、99巻、3240頁(2002年)]、行動異常を伴う中枢性疾患、例えば注意欠陥・多動性障害、統合失調症うつ病等のへの関与も強く示唆される[モレキュラー・メディシン・トゥデイ (Molecular Medicine Today)、6巻、43頁(2000年); トレンズ・イン・ニューロサイエンス (Trends in Neuroscience)、24巻、527頁(2001年)]。

#### 【0008】

又、尋常性白斑患者の血清中にMCH-1Rに対する自己抗体が存在することが報告されている[ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インヴェスティゲーション (The Journal of Clinical Investigation)、109巻、923頁(2002年)]。更に、ある種の癌細胞におけるMCH-1Rの発現が報告されており、又、MCH及びMCH-1Rの生体内の発現部位からも、癌、睡眠・覚醒、薬物依存症、消化管疾患への関与も示唆されている[バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)、289巻、44頁(2001年); ニューロエンドクリノロジー (Neuroendocrinology)、61巻、348頁(1995年)、エンドクリノロジー (Endocrinology)、137巻、561頁(1996年)、ザ・ジャーナル・オブ・コンパラティブ・ニューロロジー (The Journal of Comparative Neurology) 435巻、26頁、(2001年)]。

#### 【0009】

MCHの機能は、MCHがMCH受容体に結合することにより発現される。したがって、MCHの受容体結合を阻害すれば、MCHの作用発現を阻止すること

ができる。その結果、MCHの受容体結合に拮抗する物質は、MCHが関与する各種疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として有用である。

#### 【0010】

本発明に類似の構造を有する化合物としては例えば、スピロ環を有さない化合物として、1) J. Med. Chem., 39 (7) 1514-20 (1996年) に記載の化合物、2) 特表平11-507344号に記載の化合物、等がある。又、スピロ環を有する化合物としては、国際公報WO02/088089号パンフレットに記載の化合物がある。しかしながらこれらは、MCH-1Rアンタゴニスト作用を有するものではない。

#### 【0011】

一方、従来公知のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤としては、例えば国際公報WO01/21577号パンフレット、国際公報WO01/82925号パンフレット、国際公報WO02/06245号パンフレット、国際公報WO02/02744号パンフレット、特開2002-3370号等に記載がある。なかでもWO02/02744号又はWO02/06245号には、スピロ環を有する化合物が開示されているが、本発明の一般式 [I] におけるアミド性カルボニル基 (CO) に隣接する炭素部分が全く異なるものである。

#### 【0012】

##### 【特許文献1】

特表11-507344号公報 (請求項1及び明細書39頁)

##### 【特許文献2】

WO02/088089号パンフレット

## 【特許文献3】

WO02/02774号パンフレット(250頁)

## 【特許文献4】

WO02/06245号パンフレット(222頁)

## 【非特許文献1】

J. Med. Chem., 39巻、7号、1514-20頁、199

6年

## 【0013】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、MCHがMCH-1Rに結合することを拮抗する作用を有するピペリジン誘導体を提供するとともに、これを用いた肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤を提供することを目的とする。

## 【0014】

## 【課題を解決するための手段】

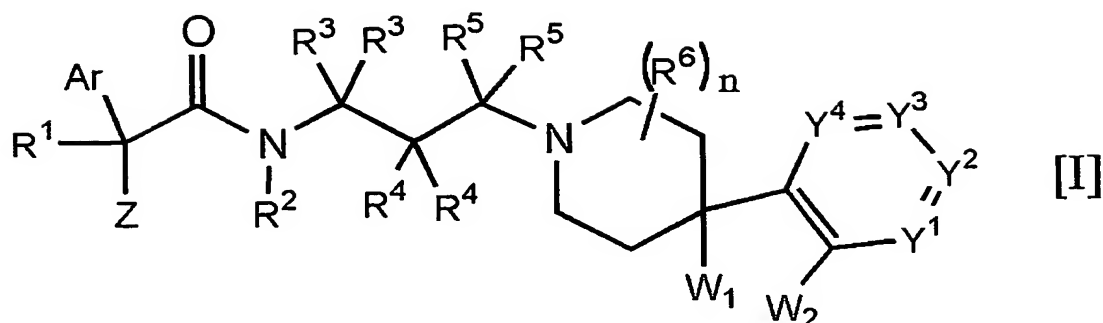
本発明者らは、MCH-1RへのMCHの結合を阻害する化合物を開発すべく鋭意検討を行い、特定のスピロ環を有するピペリジン誘導体が新規物質であり、MCH-1R拮抗剤として有効であることを見いだした。更に検討をすすめ、スピロ環部分が開環した構造を有するピペリジン誘導体も同様にMCH-1R拮抗作用を有することを見いだし、かかる知見に基づいて本発明を完成するに至った。

## 【0015】

即ち、本発明は、

(1) 一般式[I]

## 【化 8】



[式中、 $R^1$ は、水素原子、水酸基、若しくはハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表すか、又は $R^1$ と $Z$ とが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に3～6員の脂肪族炭素環若しくは脂肪族複素環を形成し、そして該脂肪族炭素環若しくは脂肪族複素環は、グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい。

$R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^5$ は、各々独立して、水素原子又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

$R^4$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

$R^6$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

$n$ は、1～8の整数を表す。

$W^1$ 及び $W^2$ は、各々水素原子を表すか、又は $W^1$ と $W^2$ とが一緒になって—O— $CH_2$ —、— $CH_2$ — $CH_2$ —若しくは— $CH_2$ —O—を形成する。

$Z$ は、低級アルキル基若しくはCYを表すか、又は $R^1$ と $Z$ とが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に3～6員の脂肪族炭素環若しくは脂肪族複素環を形成し、そして該脂肪族炭素環若しくは脂肪族複素環は、グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい。

CYは、グループ $\alpha$ からなる群から選択される1若しくは2以上の置換基を有していてもよい環式基であって、

- 1) 3～10員の脂肪族炭素環基、
- 2) 3～10員の脂肪族複素環基、

3) 5 若しくは 6 員の芳香族炭素環基、及び

4) 5 若しくは 6 員の芳香族複素環基、からなる群から選択される基を表す。

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 及び $Y^4$ は、各々独立して、グループ  $\alpha$  からなる群から選択される置換基を有していてもよいメチレン基又は窒素原子を表す。但し、 $Y^1$ から $Y^4$ のすべてが同時に窒素原子となることはない。

$A_r$  は、グループ  $\beta$  からなる群から選択される 1 種若しくは 2 種以上の置換基を有していてもよい、1 又は 2 環性の芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基を表す。] で表されるピペリジン誘導体又はその薬学上許容される塩を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤、

[グループ  $\alpha$ ]

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、オキシ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、(低級アルキルオキシカルボニル) アミノ基、(低級アルキルオキシカルボニル) 低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、(低級アルキルカルボニル) アミノ基、(低級アルキルカルボニル) 低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、(モノ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキルアミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキルアミノ基、カルバモイルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基、モノ低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル) アミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基及び(ジ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基。



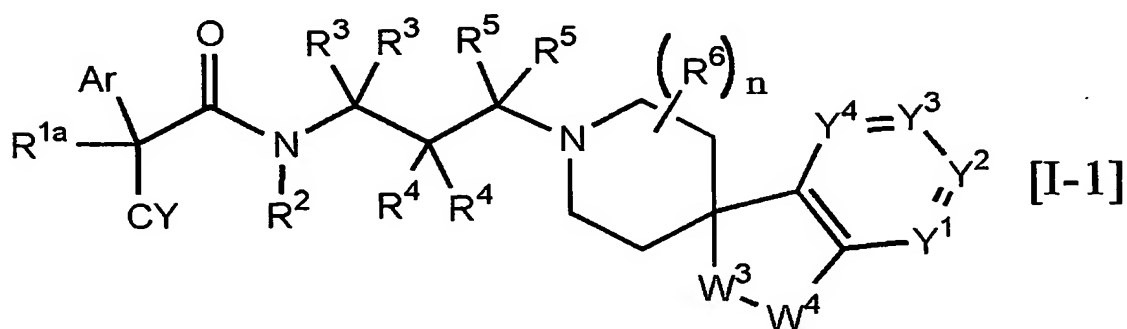
[グループ  $\beta$ ]

ニトロ基、アリールオキシ基、低級シクロアルキル基、低級シクロアルキルオキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基。

【0016】

(2) 一般式 [I-1]

【化9】



[式中、 $R^{1a}$ は、水素原子、水酸基又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

$W^3$ は、 $-O-$ 又は $-CH_2-$ を表す。

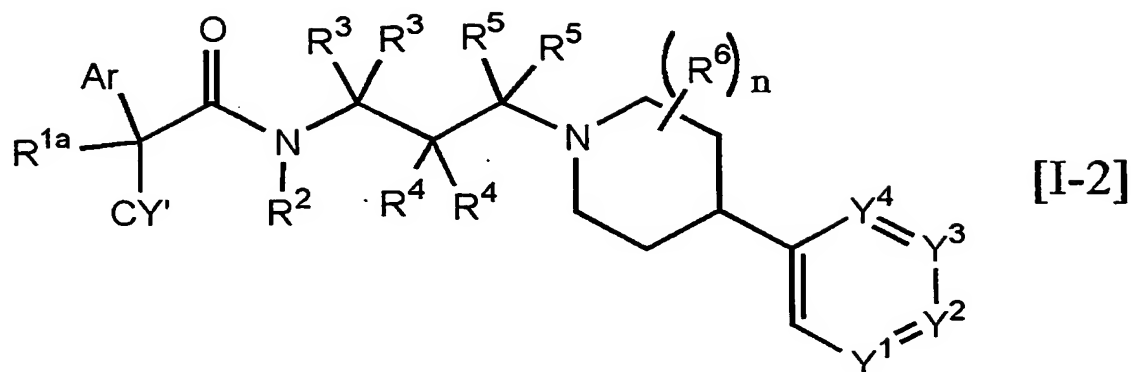
$W^4$ は、 $-CH_2-$ 又は $-O-$ を表す。但し、 $W^3$ と $W^4$ とが同時に $-O-$ となることはない。

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $CY$ 、 $Ar$ 及び $n$ は、前記に同じである。] で表される (1) に記載の拮抗剤、

【0017】

(3) 一般式 [I-2]

## 【化10】



〔式中、CY' は、ピロリル基、イミダゾリル基、低級アルキルイミダゾリル基、4-ニトロイミダゾリル基、トリアゾリル基、低級アルキルトリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリドニル基、2-オキソ-1-ピペリジニル基、2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキル-2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキルスルホニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基及び4-低級アルキルカルボニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基からなる群から選択される置換基を表す。R<sup>1a</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、Ar 及び n は、前記に同じである。〕で表される(1)に記載の拮抗剤、に関するものである。

## 【0018】

更に、本発明は、一般式〔1〕、一般式〔I-1〕及び一般式〔I-2〕で表される各化合物の製造方法、及び一般式〔I-1〕で表される化合物又は一般式〔I-2〕で表される化合物を提供する。

## 【0019】

更に、本発明は、一般式〔1〕、一般式〔I-1〕又は一般式〔I-2〕で表される各化合物を有効成分とする、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風及び脂肪肝に代表される代謝系疾患；狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病及び電解質異常に代表される循環器系疾患；過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症及びアルコール依存症に代表される中枢及び

末梢神経系疾患；不妊症、早産及び性機能障害に代表される生殖系疾患；消化管疾患；呼吸器疾患；癌又は皮膚色素沈着の予防剤又は治療剤を提供する。

#### 【0020】

以下に、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

#### 【0021】

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

#### 【0022】

「低級アルキル基」としては、炭素数1～6のアルキル基、即ち炭素数1～6の直鎖状又は炭素数3～6の分岐鎖状のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

#### 【0023】

「低級シクロアルキル基」としては、炭素数3～6のシクロアルキル基が例示され、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基が挙げられる。

#### 【0024】

「低級シクロアルキルオキシ基」としては、炭素数3～6のシクロアルキルオキシ基が例示され、具体的にはシクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基及びシクロヘキシルオキシ基が挙げられる。

#### 【0025】

「オキシ基」とは、2つの置換基がそれらが結合する炭素原子とともにカルボ

ニル基を形成する基を意味し、例えば、 $R^5$ の場合、2つの $R^5$ とそれらが結合する炭素原子とがカルボニル基をなす場合をいう。

#### 【0026】

「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基」としては、前記低級アルキル基又はフッ素原子で置換されている低級アルキル基が例示され、具体的には前記低級アルキル基の他に、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1, 2-ジフルオロエチル基等が例示される。

#### 【0027】

「ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基」としては、前記低級アルキル基又はハロゲン原子で置換されている低級アルキル基が例示され、具体的には前記低級アルキル基の他に、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、1, 2, -ジクロロエチル基等が例示される。

#### 【0028】

「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基」としては、酸素原子に前記低級アルキル基又はフッ素原子で置換されている低級アルキル基が置換した基が例示され、具体的には低級アルキルオキシ基としてメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、イソブチルオキシ基、*tert*-ブチルオキシ基、*n*-ペンチルオキシ基等が挙げられ、又、フッ素原子で置換されている低級アルキルオキシ基としてフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基等が挙げられる。

#### 【0029】

「モノ低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0030】

「ジ低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキル基がジ置

換した基が例示され、具体的にはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジ（*n*-プロピル）アミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0031】

「低級アルキルオキシカルボニル基」としては、カルボニル基に前記低級アルキルオキシ基が置換した基、即ち炭素数1～6のアルキルオキシカルボニル基が例示され、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、*n*-ブチルオキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、*n*-ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

#### 【0032】

「（低級アルキルオキシカルボニル）アミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキルオキシカルボニル基が置換した基、即ち炭素数1～6のアルキルオキシカルボニルアミノ基が例示され、具体的にはメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、*n*-プロピルオキシカルボニルアミノ基、イソプロピルオキシカルボニルアミノ基、*n*-ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ基、*n*-ペンチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0033】

「（低級アルキルオキシカルボニル）低級アルキルアミノ基」としては、モノ低級アルキルアミノ基に前記低級アルキルオキシカルボニル基が置換した基が例示され、具体的には（メトキシカルボニル）メチルアミノ基、（エトキシカルボニル）メチルアミノ基、（*n*-プロピルオキシカルボニル）メチルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0034】

「低級アルキルカルボニル基」としては、カルボニル基に前記低級アルキル基が置換した基、即ち炭素数1～6のアルキルカルボニル基が例示され、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

## 【0035】

「低級アルキルカルボニルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキルカルボニル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはアセトアミノ基、プロピオニルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

## 【0036】

「(低級アルキルカルボニル) 低級アルキルアミノ基」としては、モノ低級アルキルアミノ基に前記低級アルキルカルボニル基が置換した基が例示され、(メチルカルボニル) メチルアミノ基、(エチルカルボニル) メチルアミノ基、(n-プロピルカルボニル) メチルアミノ基等が挙げられる。

## 【0037】

「低級アルキルカルボニルオキシ基」としては、酸素原子に前記低級アルキルカルボニル基が置換した基が例示され、具体的にはアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。

## 【0038】

「モノ低級アルキルカルバモイル基」としては、カルバモイル基に前記低級アルキル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、n-プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、n-ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

## 【0039】

「ジ低級アルキルカルバモイル基」としては、カルバモイル基に前記低級アルキル基がジ置換した基が例示され、具体的にはジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジ(n-プロピル)カルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

## 【0040】

「モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基」としては、アミノ基に前記モノ低

級アルキルカルバモイル基が置換した基が例示され、具体的にはメチルカルバモイルアミノ基、エチルカルバモイルアミノ基、*n*-プロピルカルバモイルアミノ基、イソプロピルカルバモイルアミノ基、*n*-ブチルカルバモイルアミノ基、*sec*-ブチルカルバモイルアミノ基、*tert*-ブチルカルバモイルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0041】

「ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基」としては、アミノ基に前記ジ低級アルキルカルバモイル基が置換した基が例示され、具体的にはジメチルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基、ジ(*n*-プロピル)カルバモイルアミノ基、ジイソプロピルカルバモイルアミノ基、ジ(*n*-ブチル)カルバモイルアミノ基、ジ(*sec*-ブチル)カルバモイルアミノ基、ジ(*tert*-ブチル)カルバモイルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0042】

「(モノ低級アルキルカルバモイル)低級アルキルアミノ基」としては、モノ低級アルキルアミノ基」に前記モノ低級アルキルカルバモイル基が置換した基が例示され、具体的には(モノメチルカルバモイル)メチルアミノ基、(モノエチルカルバモイル)メチルアミノ基、[モノ(*n*-プロピル)カルバモイル]メチルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0043】

「(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキルアミノ基」としては、モノ低級アルキルアミノ基」に前記ジ低級アルキルカルバモイル基が置換した基が例示され、具体的には(ジメチルカルバモイル)メチルアミノ基、(ジエチルカルバモイル)メチルアミノ基、[ジ(*n*-プロピル)カルバモイル]メチルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0044】

「モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基」としては、酸素原子に前記低級アルキルカルバモイル基が置換した基が例示され、具体的にはメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、*n*-プロピルカルバモイルオキシ基、イソプロピルカルバモイルオキシ基、*n*-ブチルカルバモイルオキシ基、*sec*-

ブチルカルバモイルオキシ基、tert-ブチルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

#### 【0045】

「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」としては、酸素原子に前記ジ低級アルキルカルバモイル基が置換した基が例示され、具体的にはジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基、エチルメチルカルバモイルオキシ基、ジ(n-プロピル)カルバモイルオキシ基、メチルプロピルカルバモイルオキシ基、ジイソプロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

#### 【0046】

「低級アルキルスルホニル基」としては、スルホニル基に前記低級アルキル基が置換した基が例示され、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

#### 【0047】

「低級アルキルスルホニルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキルスルホニル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、n-プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、n-ブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0048】

「モノ低級アルキルスルファモイル基」としては、スルファモイル基に前記低級アルキル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはモノメチルスルファモイル基、モノエチルスルファモイル基、モノ(n-プロピル)スルファモイル基、モノイソプロピルスルファモイル基、モノ(n-ブチル)スルファモイル基、モノ(sec-ブチル)スルファモイル基、モノ(tert-ブチル)スルファモイル基等が挙げられる。

#### 【0049】

「ジ低級アルキルスルファモイル基」としては、スルファモイル基に前記ジ低級アルキル基がジ置換した基が例示され、具体的にはジメチルスルファモイル基



、ジエチルスルファモイル基、ジ（*n*-プロピル）スルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基、ジ（*n*-ブチル）スルファモイル基、ジ（*sec*-ブチル）スルファモイル基、ジ（*tert*-ブチル）スルファモイル基等が挙げられる。

#### 【0050】

「（モノ低級アルキルスルファモイル）アミノ基」としては、アミノ基に前記モノ低級アルキルスルファモイル基がモノ置換した基が例示され、具体的には（モノメチルスルファモイル）アミノ基、（モノエチルスルファモイル）アミノ基、[モノ（*n*-プロピル）スルファモイル]アミノ基、（モノイソプロピルスルファモイル）アミノ基、[モノ（*n*-ブチル）スルファモイル]アミノ基、[モノ（*sec*-ブチル）スルファモイル]アミノ基、（*tert*-ブチルスルファモイル）アミノ基等が挙げられる。

#### 【0051】

「（ジ低級アルキルスルファモイル）アミノ基」としては、アミノ基に前記ジ低級アルキルスルファモイル基がモノ置換した基が例示され、具体的には（ジメチルスルファモイル）アミノ基、（ジエチルスルファモイル）アミノ基、（エチルメチルスルファモイル）アミノ基、[ジ（*n*-プロピル）スルファモイル]アミノ基、（メチルプロピルスルファモイル）アミノ基、（ジイソプロピルスルファモイル）アミノ基等が挙げられる。

#### 【0052】

「（モノ低級アルキルスルファモイル）低級アルキルアミノ基」としては、「モノ低級アルキルアミノ基」に前記モノ低級アルキルスルファモイル基が置換した基が例示され、具体的には（モノメチルスルファモイル）メチルアミノ基、（モノエチルスルファモイル）メチルアミノ基、[モノ（*n*-プロピル）スルファモイル]メチルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0053】

「（ジ低級アルキルスルファモイル）低級アルキルアミノ基」としては、「モノ低級アルキルアミノ基」に前記ジ低級アルキルスルファモイル基が置換した基が例示され、具体的には（ジメチルスルファモイル）メチルアミノ基、（ジエチルスルファモイル）メチルアミノ基、[ジ（*n*-プロピル）スルファモイル]メ

チルアミノ基等が挙げられる。

【0054】

R<sup>1</sup>とZとが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に「3～6員の脂肪族炭素環基」を形成する場合の脂肪族炭素環としては、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環が例示される。

【0055】

R<sup>1</sup>とZとが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に「3～6員の脂肪族複素環基」を形成する場合の脂肪族複素環としては、アジリジン環、オキサラン環、ピロリジン環、ピペリジン環、テトラヒドロピラン環、テトラヒドロフラン環、ジオキサン環、モルホリン環等が例示される。

【0056】

CYで表される「3～10員の脂肪族炭素環基」における脂肪族炭素環としては、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロペンタン環、シクロヘキセン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環、シクロノナン環、シクロデカン環等が例示される。

【0057】

CYで表される「3～10員の脂肪族複素環基」における脂肪族複素環としては、アジリジン環、オキサラン環、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、1,4-ジオキサン環、モルホリン環、ジヒドロピリジン環等が例示される。

【0058】

CYで表される「5員又は6員の芳香族炭素環基」における芳香族炭素環としては、ベンゼン環が例示される。

【0059】

CYで表される「5員又は6員の芳香族複素環基」における芳香族複素環としては、ピラン環、ピロール環、チオフェン環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、オキサゾール環、オキサジアゾール環、チアゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環等が例示される。

## 【0060】

A<sub>r</sub>で表される「1又は2環性の芳香族炭素環基」における芳香族炭素環としては、ベンゼン環、ナフタレン環が例示される。

## 【0061】

A<sub>r</sub>で表される「1又は2環性の芳香族複素環基」における芳香族複素環としては、ピラン環、ピロール環、チオフェン環、ピラゾール環、イミダゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、インドリン環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンゾイミダゾール環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾイソオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、ベンゾイソチアゾール環、インダゾール環、プリン環、キノリン環、イソキノリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、シンノリン環、プテリジン環等が例示される。

## 【0062】

グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基としては、以下のものが挙げられる。

[グループ $\alpha$ ]

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、オキシ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、（低級アルキルオキシカルボニル）アミノ基、（低級アルキルオキシカルボニル）低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、（低級アルキルカルボニル）アミノ基、（低級アルキルカルボニル）低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、（モノ低級アルキルカルバモイル）低級アルキルアミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）低級アルキルアミノ基、カルバモイル

オキシ基、モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基、モノ低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル)アミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル)低級アルキルアミノ基及び(ジ低級アルキルスルファモイル)低級アルキルアミノ基。

#### 【0063】

又、グループ  $\beta$  からなる群から選択される置換基としては、以下のものが挙げられる。

##### [グループ $\beta$ ]

ニトロ基、アリールオキシ基、低級シクロアルキル基、低級シクロアルキルオキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基。

#### 【0064】

一般式 [I] で表される化合物の「薬学上許容される塩」としては、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、アミノ基における酸付加塩若しくは含窒素複素環における酸付加塩が例示される。

#### 【0065】

該酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩、メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

#### 【0066】

##### 【発明の実施の形態】

一般式 [I] で表される化合物

一般式 [I] で表される化合物において  $R^1$  としては、

1)水素原子、

2)水酸基、

3)ハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基、

4)  $R^1$ とZとが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に3～6員の脂肪族炭素環を形成しており、該脂肪族炭素環はグループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい脂肪族炭素環基、

5)  $R^1$ とZとが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に3～6員の脂肪族複素環を形成しており、該脂肪族複素環はグループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、が例示される。

#### 【0067】

ハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、クロロメチル基、フルオロメチル基、ジクロロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基等が例示される。

#### 【0068】

$R^1$ とZとが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に3～6員の脂肪族炭素環若しくは脂肪族複素環を形成する場合は、後述する。

#### 【0069】

$R^1$ として好ましくは、水素原子、水酸基、メチル基等が推奨される。

#### 【0070】

$R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^5$ は、各々独立して、水素原子又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

#### 【0071】

$R^2$ として好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基等が推奨される。

#### 【0072】

$R^3$ として好ましくは、水素原子が推奨される。

#### 【0073】

$R^5$ として好ましくは、水素原子又はメチル基が推奨される。

## 【0074】

R<sup>4</sup>は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

## 【0075】

具体的なR<sup>4</sup>としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、水酸基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、フルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基等が例示され、好ましくは水素原子、フッ素原子、水酸基等が例示され、特に、

- ・ いずれも水素原子、
- ・ 一方が水素原子、他方がフッ素原子、
- ・ 一方が水素原子、他方が水酸基、等が推奨される。

## 【0076】

R<sup>6</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。nは、1～8の整数を表す。

## 【0077】

R<sup>6</sup>として具体的には、水素原子、フッ素原子、塩素原子、水酸基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、フルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基等が例示され、好ましくは水素原子、フッ素原子又はメチル基が例示され、特に水素原子が推奨される。

## 【0078】

W<sup>1</sup>及びW<sup>2</sup>としては、各々水素原子を表すか、又はW<sup>1</sup>とW<sup>2</sup>とが一緒になって-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-若しくは-CH<sub>2</sub>-O-を形成する。

## 【0079】

W<sup>1</sup>及びW<sup>2</sup>の組み合わせとして好ましくは、

- ・ W<sup>1</sup>及びW<sup>2</sup>がいずれも水素原子、
- ・ W<sup>1</sup>とW<sup>2</sup>が一緒になって-O-CH<sub>2</sub>-を形成する、
- ・ W<sup>1</sup>とW<sup>2</sup>が一緒になって-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を形成する、
- ・ W<sup>1</sup>とW<sup>2</sup>が一緒になって-CH<sub>2</sub>-O-を形成する、ものが推奨される。

## 【0080】

Zとしては、

1) 低級アルキル基、

2) CY、

3) R<sup>1</sup>とZとが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に3～6員の脂肪族炭素環を形成し、該脂肪族炭素環はグループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい脂肪族炭素環基、

4) R<sup>1</sup>とZとが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に3～6員の脂肪族複素環を形成し、該脂肪族複素環はグループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、を表す。なかでもCYが推奨される。

## 【0081】

Zにおける低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基等が例示される。

## 【0082】

CYとしては、グループ $\alpha$ からなる群から選択される1若しくは2以上の置換基を有していてもよい環式基であって、

1) 3～10員の脂肪族炭素環基、

2) 3～10員の脂肪族複素環基、

3) 5若しくは6員の芳香族炭素環基、及び

4) 5若しくは6員の芳香族複素環基からなる群から選択される基を表す。

## 【0083】

CYで表される環式基における環として好ましくは、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、ピロリジン環、モルホリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、オキサゾール環、オキサジアゾール環、チアゾール環、テトラゾール環、ジヒドロピリジン環等が例示され、より好ましくはシクロペンタン環、シクロヘキサン環

、ピロリジン環、モルホリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、ベンゼン環、ジヒドロピリジン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、オキサゾール環、オキサジアゾール環、テトラゾール環、オキサゾリジン環、チアゾール環等が推奨される。

#### 【0084】

CYにおいて、グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基として具体的には、フッ素原子、塩素原子、オキシ基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、シクロプロピルオキシ基、トリフルオロメトキシ基、イソプロピルオキシカルボニル基、 $t$ -ブチルオキシカルボニル基、メタンスルホニル基、アセトアミノ基、プロピオニルアミノ基等が例示され、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、オキシ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、メタンスルホニル基、アセトアミノ基、プロピオニルアミノ基等が推奨される。

#### 【0085】

CYとして具体的には、フェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリル基、4-エチルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、4-フルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、2-フルオロピリジニル基、ピリジン-3-イル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、2-フルオロピリジン-4-イル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基、6-メトキシピリジン-3-イル基、ピラジニル基、ピロール-1-イル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、イミダゾール-1-イル基、2-メチルイミダゾール-1-イル基、1,2,3-トリアゾール-1-イル基、4-メチル-1,2,3-トリアゾール-1-イル基、1,2,4-トリアゾール-1-イル基、1,2,3,4-テトラゾール-1-イル基、2,3,4-テトラゾール-2-イル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、ジヒドロピリジニル基、4-( $t$ -ブチルオキシカルボニル)ピペラジニル基、2-ピペリドン-1-イル基、2-ピリドン-1-イル基、2-ピロリド



ン-1-イル基、オキサゾリジン-2-オン-1-イル基、4-メタンスルホニル-ピペラジン-2-オン-1-イル基、シクロペンチル基、3-メチルシクロペンチル基、シクロヘキシル基、4-メチルシクロヘキシル基等が例示され、

#### 【0086】

好ましくはフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、ピリジン-3-イル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、2-フルオロピリジン-4-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基、6-メトキシピリジン-3-イル基、ピロール-1-イル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、2-メチルイミダゾリル基、4-メチルイミダゾリル基、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基、4-メチル-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル基、1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル基、2, 3, 4-テトラゾール-2-イル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、ジヒドロピリジニル基、2-ピペリドン-1-イル基、2-ピリドン-1-イル基、2-ピロリドン-1-イル基、オキサゾリジン-2-オン-1-イル基、4-メタンスルホニル-ピペラジン-2-オン-1-イル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が推奨される。

#### 【0087】

ZとR<sup>1</sup>とが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に形成する3～6員の脂肪族炭素環として具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が例示される。

#### 【0088】

ZとR<sup>1</sup>とが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に形成する3～6員の脂肪族複素環基としては、アジリジン-2-イル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基、1-(*t*-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジニル基、テトラヒドロフラン-3-イル基、テトラヒドロピラン-4-イル基等が例示される。

## 【0089】

Y1、Y2、Y3及びY4としては、各々独立して、グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよいメチレン基、又は窒素原子を表す。但し、Y1からY4のすべてが同時に窒素原子となることはない。

## 【0090】

メチレン基が有していてもよいグループ $\alpha$ から選択される置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、メトキシ基、アセトアミノ基、プロピオニルアミノ基等が例示される。

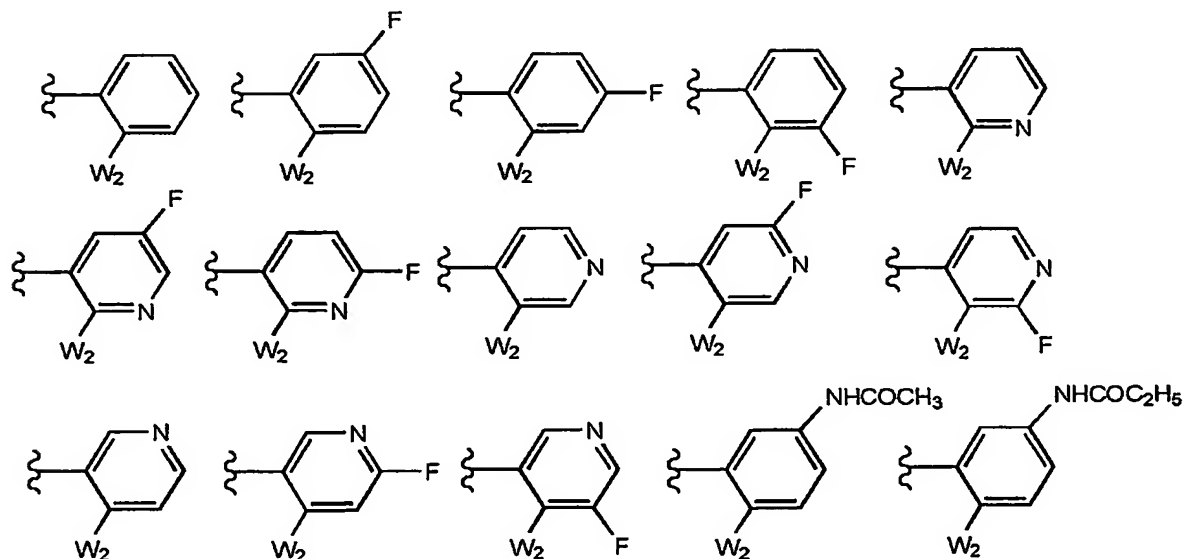
## 【0091】

Y1、Y2、Y3及びY4として好ましくは、各々独立して、 $-\text{CH}-$ 、 $-\text{CF}-$ 、 $-\text{C}(\text{NHCOCH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{NHCOC}_2\text{H}_5)-$ 又は $-\text{N}-$ が例示される。

## 【0092】

Y1、Y2、Y3及びY4として好ましい組み合わせとしては、下記のものが例示される。

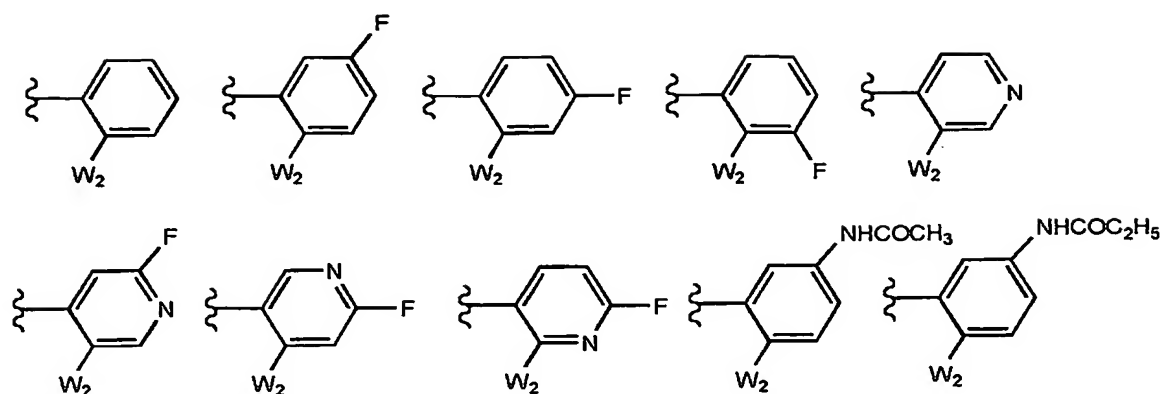
## 【化11】



## 【0093】

なかでも、より好ましくは下記のものが推奨される。

## 【化 12】



## 【0094】

A<sub>r</sub>としては、グループβからなる群から選択される1種若しくは2種以上の置換基を有していてもよい、1又は2環性の芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基を表す。

## 【0095】

A<sub>r</sub>における芳香族炭素環若しくは芳香族複素環として好ましくはベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、チアゾール環、トリアゾール環等が例示され、より好ましくはベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環等が推奨される。

## 【0096】

A<sub>r</sub>におけるグループβからなる群から選択される置換基として好ましくは、フルオロ基、クロロ基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、シクロプロピルオキシ基、トリフルオロメトキシ基等が例示され、より好ましくはフルオロ基、クロロ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基等が推奨される。

## 【0097】

具体的なA<sub>r</sub>としては、フェニル基、4-フルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、4-トリル基、4-エチルフェニル基、4-フルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリフルオロメトキシ

フェニル基、ピリジニル基、3-ピリジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、6-フルオロピリジン-4-イル基、6-メトキシピリジン-3-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基、イミダゾール-1-イル基、2-メチルイミダゾール-1-イル基、4-メチルイミダゾール-1-イル基、チアゾール-2-イル基、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル基、ピラジニル基、ピリミジニル基等が例示され、

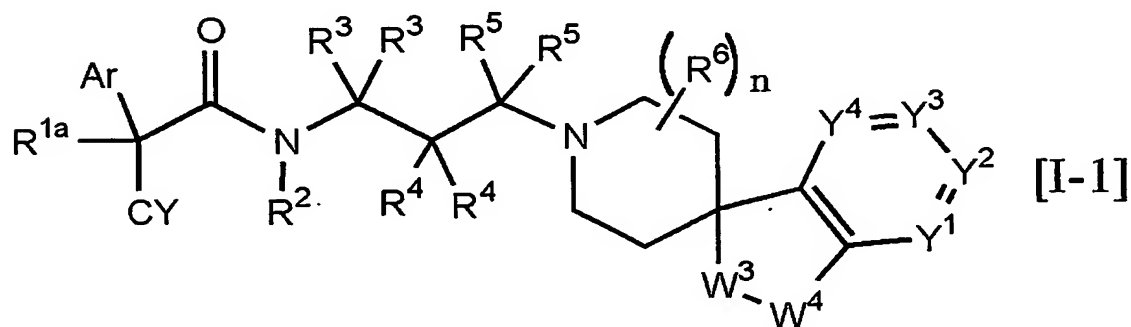
## 【0098】

Arとして好ましくはフェニル基、4-フルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、6-メトキシピリジン-3-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基、ピラジニル基、ピリミジニル基等が推奨される。

## 【0099】

一般式 [I] で表される化合物のなかでも特に、一般式 [I-1]

## 【化13】



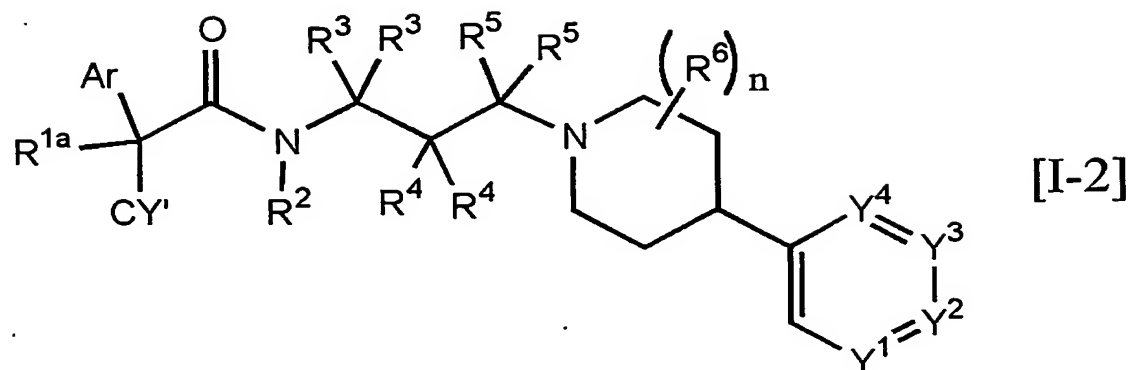
[式中、R<sup>1a</sup>は、水素原子、水酸基、若しくはハロゲンで置換されていても良い低級アルキル基を表す。

W<sup>3</sup>は、-O-又は-CH<sub>2</sub>-を表す。

W<sup>4</sup>は、-CH<sub>2</sub>-又は-O-を表す。但し、W<sup>3</sup>とW<sup>4</sup>とが同時に-O-となることはない。

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、CY、Ar及びnは、前記に同じである。] で表される化合物、又は一般式 [I-2]

## 【化14】



〔式中、 $CY'$  は、ピロリル基、イミダゾリル基、低級アルキルイミダゾリル基、4-ニトロイミダゾリル基、トリアゾリル基、低級アルキルトリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリドニル基、2-オキソ-1-ピペリジニル基、2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキル-2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキルスルホニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキルカルボニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基、からなる群から選択される。  $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $Ar$  及び  $n$  は、前記に同じである。〕で表される化合物は、新規な物質であり、特に推奨される。

## 【0100】

$W^3$ としては、 $-O-$ 又は $-CH_2-$ を表す。

## 【0101】

$W^4$ としては、 $-CH_2-$ 又は $-O-$ を表す。但し、 $W^3$ と $W^4$ とが同時に $-O-$ となることはない。

## 【0102】

$W^3$ 及び $W^4$ の組み合わせとして好ましくは、

$W^3 = -O-$ 、 $W^4 = -CH_2-$

$W^3 = -CH_2-$ 、 $W^4 = -O-$ 、が推奨される。

## 【0103】

一般式〔I-1〕で表される化合物において、好ましくは

(1)  $R^{1a}$ が、水素原子、メチル基又は水酸基である一般式〔I-1〕で表される化合物、

(2)  $R^2$ が、水素原子、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基又はイソプロピル基である(1)に記載の化合物、

(3)  $R^3$ が、いずれも水素原子である(1)又は(2)に記載の化合物、

(4)  $R^4$ が、水素原子、フッ素原子及び水酸基からなる群から選択されるものである(1)～(3)に記載の化合物、

(5)  $R^5$ が、水素原子又はメチル基である(1)～(4)に記載の化合物、

(6)  $R^6$ が、いずれも水素原子である(1)～(5)に記載の化合物、

(7)  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 及び $Y^4$ が、 $-CH-$ 、 $-CF-$ 、 $-C(NHCOCH_3)-$ 、 $-C(NHCOCH_2CH_3)-$ 及び $-N-$ からなる群から選択されるものである(1)～(6)に記載の化合物、

(8)  $CY$ で表される環式基における環が、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、ピロリジン環、モルホリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、ベンゼン環、ジヒドロピリジン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、オキサゾール環、オキサジアゾール環、テトラゾール環、オキサゾリジン環及びチアゾール環からなる群から選択されるものである(1)～(7)に記載の化合物、

(9)  $CY$ が、フェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、ピリジン-3-イル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、2-フルオロピリジン-4-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基、6-メトキシピリジン-3-イル基、ピロール-1-イル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、2-メチルイミダゾリル基、4-メチルイミダゾリル基、1,2,3-トリアゾール-1-イル基、4-メチル-1,2,3-トリアゾール-1-イル基、1,2,4-トリアゾール-1-イル基、1,2,3,4-テトラゾール-1-イル基、,2,3,4-テトラゾール-2-イル基、チアゾリル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジニル基、2-ピペリドン-1-イル基、2-ピリドン-1-イル基、2-ピロリドン-1-イル基、オキサゾリジン-2-オン-1-イル基、4-メタンスルホニル-ピペラジン-2-オン-1-イル基、シクロ

ペンチル基及びシクロヘキシル基からなる群から選択される置換基である (1) ~ (8) に記載の化合物、

(10) Ar で表される 1 又は 2 環性の芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基における芳香族環が、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環及びピリミジン環からなる群から選択されるものである (1) ~ (9) に記載の化合物、

(11) Ar が、フェニル基、4-フルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基及び 6-メトキシピリジン-3-イル基からなる群から選択される置換基である (1) ~ (10) に記載の化合物、が推奨される。

#### 【0104】

一般式 [I-2] で表される化合物において CY' としては、ピロリル基、イミダゾリル基、低級アルキルイミダゾリル基、4-ニトロイミダゾリル基、トリアゾリル基、低級アルキルトリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリドニル基、2-オキソ-1-ピペリジニル基、2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキル-2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキルスルホニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキルカルボニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基からなる群から選択される基が例示され、

#### 【0105】

好ましくはイミダゾリル基、低級アルキルイミダゾリル基、トリアゾリル基、低級アルキルトリアゾリル基、テトラゾリル基、2-オキソ-1-ピペリジニル基、2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキル-2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキルスルホニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基、4-低級アルキルカルボニル-2-オキソ-1-ピペラジニル基等が推奨される。

#### 【0106】

一般式 [I-2] で表される化合物として好ましくは、

(1) R<sup>1a</sup>が、水素原子、メチル基又は水酸基である一般式 [I-2] で表さ

れる化合物、

(2)  $R^2$ が、水素原子、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基又はイソプロピル基である (1) に記載の化合物、

(3)  $R^3$ が、いずれも水素原子である (1) 又は (2) に記載の化合物、

(4)  $R^4$ が、水素原子、フッ素原子及び水酸基からなる群から選択されるものである (1) ~ (3) に記載の化合物、

(5)  $R^5$ が、水素原子又はメチル基である (1) ~ (4) に記載の化合物、

(6)  $R^6$ が、いずれも水素原子である (1) ~ (5) に記載の化合物、

(7)  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 及び $Y^4$ が、 $-CH-$ 、 $-CF-$ 、 $-C(NHCOCH^3)-$ 、 $-C(NHCOCH_2H_5)-$ 及び $-N-$ からなる群から選択されるものである (1) ~ (6) に記載の化合物、

(8)  $A_r$ で表される 1 又は 2 環性の芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基における芳香族環が、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環及びピリミジン環からなる群から選択されるものである (1) ~ (7) に記載の化合物、

(9)  $A_r$ が、フェニル基、4-フルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、ピリジニル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基及び6-メトキシピリジン-3-イル基からなる群から選択される置換基である (1) ~ (8) に記載の化合物、が推奨される。

#### 【0107】

一般式 [I] で表される化合物において好ましい化合物として具体的には、

・ 2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-2- (2-オキソ-1 (2H) ピリジニル) -N- [3- (スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド、

・ 2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-2- (2-オキソ-1-ピロリジニル) -N- [3- (スピロ [5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド、

・ 2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-2- (2-メチル-1H



ーイミダゾールー1ーイル)ーNー[3ー(スピロ[6ーフルオロイソベンゾフランー1(3H), 4'ーピペリジン]ー1ーイル)プロピル]アセトアミド、  
・2ー(3, 4ージフルオロフェニル)ーNーメチルー2ー(2ーメチルー1Hーイミダゾールー1ーイル)ーNー[3ー(スピロ[5ーフルオロー6ーアザイソベンゾフランー1(3H), 4'ーピペリジン]ー1ーイル)プロピル]アセトアミド、

・2, 2ービス(6ーフルオロー3ーピリジニル)ーNーメチルーNー[3ー(スピロ[5ーフルオロー6ーアザイソベンゾフランー1(3H), 4'ーピペリジン]ー1ーイル)プロピル]アセトアミド、

・2ー(6ーフルオロー3ーピリジニル)ー2ー(4ーフルオロフェニル)ーNーメチルーNー[3ー(スピロ[5ーフルオロー6ーアザイソベンゾフランー1(3H), 4'ーピペリジン]ー1ーイル)プロピル]アセトアミド、

・2, 2ービス(6ーフルオロー3ーピリジニル)ーNーメチルーNー[3ー(4ー(3ー(プロピオニルアミノ)フェニル)ー1ーピペリジニル)プロピル]アセトアミド、

・2ー(3, 4ージフルオロフェニル)ーNーエチルー2ー(4ー(メタンスルホニル)ー2ーオキソー1ーピペラジニル)ーNー[3ー(スピロ[6ーフルオロイソベンゾフランー1(3H), 4'ーピペリジン]ー1ーイル)プロピル]アセトアミド、

・2ー(4ーフルオロフェニル)ーNーメチルー2ー(2ーオキソー1(2H)ピリジニル)ーNー[3ー(スピロ[イソベンゾフランー1(3H), 4'ーピペリジン]ー1ーイル)プロピル]アセトアミド、

・2ー(3, 4ージフルオロフェニル)ー2ー(4ー(メタンスルホニル)ー2ーオキソー1ーピペラジニル)ーNーメチルーNー[3ー(4ー(3ー(アセトアミノ)フェニル)ー1ーピペリジニル)プロピル]アセトアミド、

・2ー(3, 4ージフルオロフェニル)ー2ー(4ー(メタンスルホニル)ー2ーオキソー1ーピペラジニル)ーNーメチルーNー[5ーフルオロー6ーアザイソベンゾフランー1(3H), 4'ーピペリジン]ー1ーイル)プロピル]アセトアミド、

- ・ 2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-2- (2-オキソ-1 (2H) ピリジニル) -N- [3- (4- (3- (プロピオニルアミノ) フェニル) -1-ピペリジニル) プロピル] アセトアミド、
- ・ 2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-2- (2-オキソ-1 (2H) ピリジニル) -N- [3- (4- (3- (アセトアミノ) フェニル) -1-ピペリジニル) プロピル] アセトアミド、
- ・ 2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -N- [3- (4- (3- (プロピオニルアミノ) フェニル) -1-ピペリジニル) プロピル] アセトアミド、
- ・ 2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -N- [3- (4- (3- (アセトアミノ) フェニル) -1-ピペリジニル) プロピル] アセトアミド、
- ・ 2- (4-フルオロフェニル) -N-メチル-2- (2-オキソ-1 (2H) ピリジニル) -N- [3- (4- (3- (プロピオニルアミノ) フェニル) -1-ピペリジニル) プロピル] アセトアミド、
- ・ 2- (4-フルオロフェニル) -N-メチル-2- (2-オキソ-1 (2H) ピリジニル) -N- [3- (4- (3- (アセトアミノ) フェニル) -1-ピペリジニル) プロピル] アセトアミド、
- ・ 2- (4-フルオロフェニル) -N-メチル-2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -N- [3- (4- (3- (プロピオニルアミノ) フェニル) -1-ピペリジニル) プロピル] アセトアミド、
- ・ 2- (4-フルオロフェニル) -N-メチル-2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -N- [3- (4- (3- (アセトアミノ) フェニル) -1-ピペリジニル) プロピル] アセトアミド、等が推奨される。

#### 【0108】

##### 一般式 [I] で表される化合物の製造方法

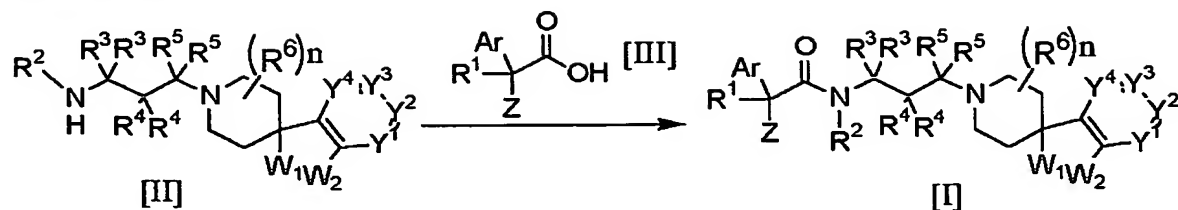
一般式 [I] で表される化合物は、例えば以下の製造方法を適宜組み合わせることにより製造可能である。

#### 【0109】

製造方法 1

## 【化 15】

## 製造方法 1



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $Ar$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $Z$ 及び $n$ は、前記に同じである。]

製造方法 1 は、一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [I I I] で表される化合物とをアミド化することにより一般式 [I] で表される化合物を得るものである。

## 【0110】

アミド化は、従来公知の方法によって行うことが可能であり、例えば一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [I I I] で表される化合物とを縮合剤の存在下で反応させる方法、又は一般式 [I I I] で表される化合物のカルボン酸部分を従来公知の方法により活性化させ反応性誘導体とし、次いで該誘導体と一般式 [I I] で表される化合物とをアミド化する方法、が例示される（いずれの方法も、「ペプチド合成の基礎と実験」（泉屋信夫他、丸善株式会社、1983年）を参照のこと）。

## 【0111】

## 1) 縮合剤の存在下でアミド化する方法

一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [I I I] で表される化合物とを、例えば $N$ -ヒドロキシベンゾトリアゾール（以下、「 $H o B t$ 」ということがある。）の存在下又は非存在下、好ましくは存在下で、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩（以下、「 $E D C I$ 」ということがある。）等の縮合剤を用いてアミド化する方法が例示される。

## 【0112】

一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [I I I] で表される化合物の使用量としては、一般式 [I I] で表される化合物 1 モルに対し、一般式 [I I I] で表される化合物 0.9 ~ 2.0 モルが例示され、好ましくは 1.0 ~ 1.5 モルが推奨される。

#### 【0113】

又、縮合剤の使用量としては、一般式 [I I I] で表される化合物 1 モルに対し 1.0 ~ 2.0 モルが例示され、好ましくは 1.0 ~ 1.5 モルが推奨される。

#### 【0114】

又、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールを使用する場合の使用量としては、一般式 [I I] で表される化合物 1 モルにつき 0.9 ~ 2.0 モルが例示され、好ましくは 1.0 ~ 1.2 モルが推奨される。

#### 【0115】

更に、反応促進の目的で、ジメチルアミノピリジンを一般式 [I I] で表される化合物 1 モルに対し 0.1 ~ 1.0 モル、好ましくは 0.1 ~ 0.5 モル加えても良い。

#### 【0116】

アミド化反応は、有機溶媒中で行うことが好ましく、かかる溶媒としては例えば 1,4-ジオキサン（以下、「ジオキサン」という。）、テトラヒドロフラン（以下、「THF」という。）、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素、ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素のハロゲン化炭化水素、ピリジン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド（以下、「DMF」という。）、ジメチルスルホキシド（以下、「DMSO」という。）等が挙げられる。

#### 【0117】

反応温度としては、0 ~ 80℃が例示され、好ましくは 20 ~ 50℃が推奨され、又、反応時間としては 1 ~ 48 時間が例示される。

#### 【0118】

2) 反応性誘導体を経由してアミド化する方法

一般式 [I I I] で表される化合物 (カルボン酸) を、

- a) 塩化チオニル、塩化オキザリル、オキシ塩化リン等の塩素化剤により酸塩化物とする方法 (酸塩化物法)、
- b) イソブチルクロロホルメート、メチルクロロホルメート等を用いた混合酸無水物とする方法 (混酸無水物)、
- c) p-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル等の活性エステルとする方法 (活性エステル)、等の方法により「反応性誘導体」とした後、得られた反応性誘導体を、単離し又は単離することなく、一般式 [I I] で表される化合物 (アミン) とアミド化反応させることにより目的とする化合物を得る。尚、反応性誘導体の調製は、例えば「ペプチド合成の基礎と実験」(泉屋信夫他、丸善株式会社、1983年)に記載されている方法に準じて行うことができる。

#### 【0119】

アミド化する場合の「反応性誘導体」の使用量としては、1モルの一般式 [I I] で表される化合物に対し 0.8~3.0モルが例示され、好ましくは 1.1~1.3モルが推奨される。

#### 【0120】

本反応は、塩基性触媒の存在下で行うことにより反応を加速することができる。そのような塩基性触媒としては、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリー n-ブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等が例示される。

#### 【0121】

塩基性触媒の使用量としては、「反応性誘導体」1モルにつき 0.1~2.0モルが例示され、好ましくは 0.1~1.2モルが推奨される。

#### 【0122】

反応溶媒としては、前記に記載のものを使用することが可能であり、又、反応

温度としては $-50 \sim 80^{\circ}\text{C}$ が例示され、好ましくは $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ が推奨される。  
 反応時間としては、約30分～24時間が例示され、好ましくは30分～15時間が推奨される。

### 【0123】

又、反応性誘導体を用いるアミド化反応においても、ジメチルアミノピリジン  
 を反応促進の目的で用いても良い。

### 【0124】

上記方法で得られた一般式【I】で表される化合物を含む混合溶液を従来公知  
 の方法により抽出・精製することにより、一般式【I】で表される化合物を単離  
 することができる。

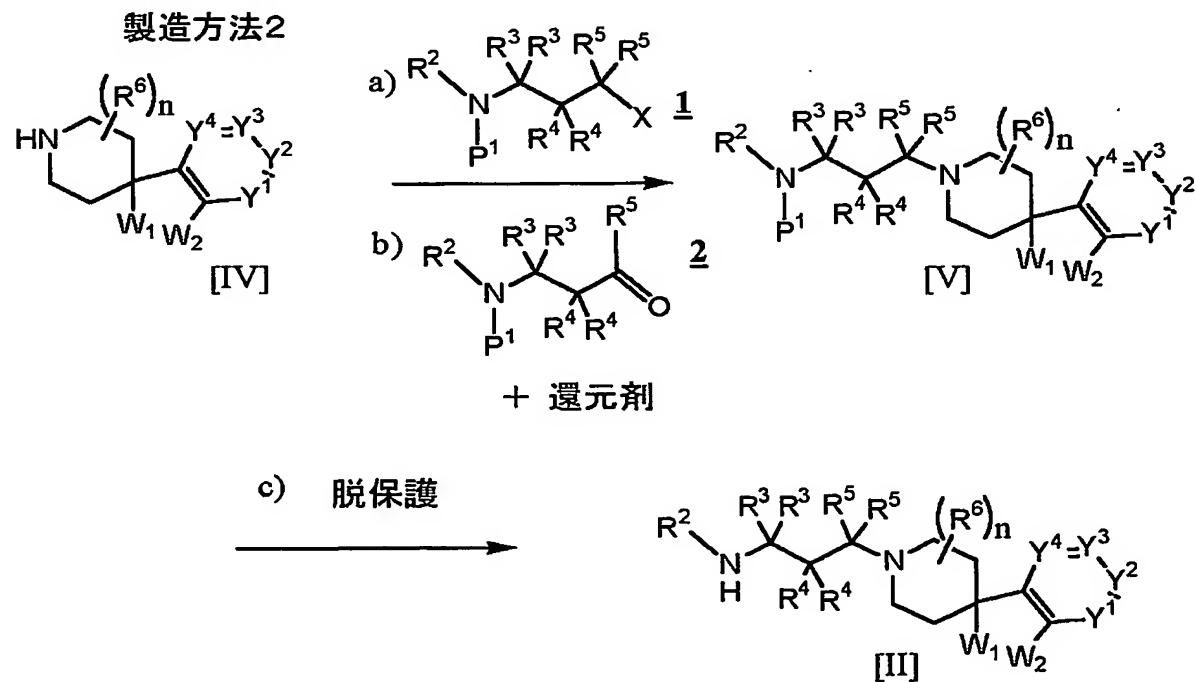
### 【0125】

#### 一般式【II】で表される化合物の製造方法

一般式【II】で表される化合物は、以下の方法により調製可能である。

#### 製造方法2

#### 【化16】



【式中、 $P^1$ はt-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基等の保護基を表す。又、 $P^1$ として $R=H$

の場合はイミド型保護基も使用可能であり、例えばフタルイミド基が例示される。Xは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を表す。R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>及びnは、前記に同じである。]

#### 【0126】

一般式 [I V] で表される化合物（例えば、J. Med. Chem., 38, 2009 (1995年) に記載の方法で調製する）を、

a) 化合物<sub>1</sub>を用いたアルキル化、又は、

b) 化合物<sub>2</sub>を用いた還元的アルキル化、を行うことにより一般式 [V] で表される化合物とし、続いて一般式 [V] で表される化合物の保護基 P<sup>1</sup> を脱保護し一般式 [I I] で表される化合物を得ることができる。

#### 【0127】

一般式 [I V] で表される化合物と化合物<sub>1</sub>とのアルキル化反応は、従来公知の方法により行うことが可能である。

#### 【0128】

又、還元的アルキル化を行う場合は、一般式 [I V] で表される化合物と化合物<sub>2</sub>とを還元剤（例えば水素化シアノホウ素ナトリウム）の存在下で、従来公知の方法（例えば J. Org. Chem., 50巻, 1927頁 (1985年) を参照する）に準じて反応を行えばよい。

#### 【0129】

又、一般式 [I I] で表される化合物は、WO 02/088089号、WO 96/40136号又はWO 98/57940号に記載の方法により調製することも可能である。

#### 【0130】

一般式 [I-1] で表される化合物又は一般式 [I-2] で表される化合物の製造方法

一般式 [I-1] で表される化合物又は一般式 [I-2] で表される化合物は、一般式 [I] で表される化合物の製造方法に準じて製造することが可能である。例えば、一般式 [I-1] で表される化合物の場合は、下記の製造方法3に示すごとく一般式 [I I a] で表される化合物と一般式 [I I I a] で表される化

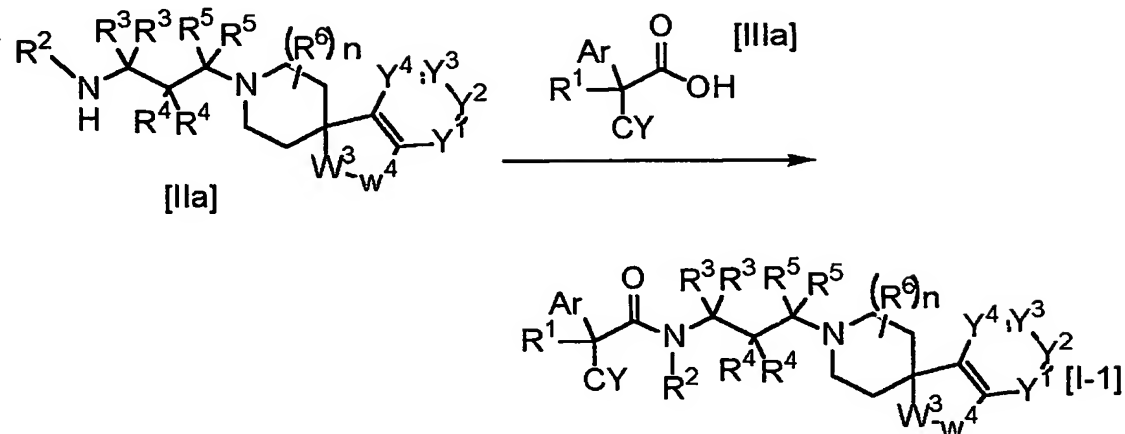
化合物とを製造方法 1 に準じてアミド化反応を行うことにより調製することができる。

【0131】

製造方法 3

【化 17】

製造方法 3



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $Ar$ 、 $CY$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 及び $n$ は、前記に同じである。]

【0132】

特に一般式 [I-1] で表される化合物において、スピロ環部分に相当する以下に記載の化合物 6 は、文献公知の方法（例えば、WO02/088089号を参照のこと）にて調製できるほか、製造方法 4 によっても調製可能である。

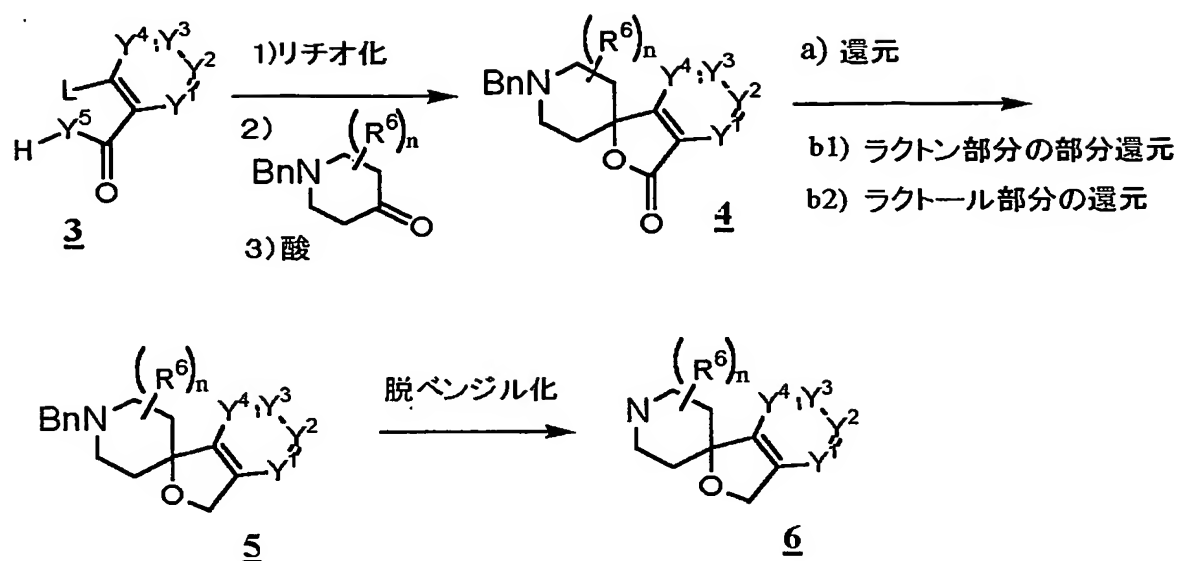
【0133】

製造方法 4



## 【化18】

## 製造方法4



[式中、Lは、水素原子又はハロゲン原子を表す。Y<sup>5</sup>は、-O-又は-NRを表す。Rは、炭素数1～3の低級アルキル基を表す。Bnは、ベンジル基を表す。R<sup>6</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>及びnは、前記に同じである。]

## 【0134】

市販の化合物3をTHF中-78℃でリチオ化した後、ベンジルピペリジン-4-オン誘導体を加えて、-78℃で2時間攪拌し、その後塩酸等の酸を用いて環化させることにより化合物4を得る。続いて化合物4のカルボニル基をボラン還元し化合物5を得る。尚、化合物4からジイソブチルアルミニウムヒドリドを用いて化合物4のラクトン部分を部分還元してラクトールとし、更に酸性条件下でトリエチルシランを用いてラクトールを還元することによっても化合物5を得ることができる。続いて化合物5のベンジル基をパラジウムカーボン触媒を用いた接触還元により脱保護し、化合物6を得る。更に、化合物6を原料とし製造方法2に準じて反応を行うことにより、一般式【IIa】で表される化合物とすることができる。

## 【0135】

尚、一般式【IIIa】で表される化合物は、一般式【III】で表される化合物においてZがCYに限定されたものであり、以下の一般式【III】で表さ

れる化合物の製法により調製可能である。

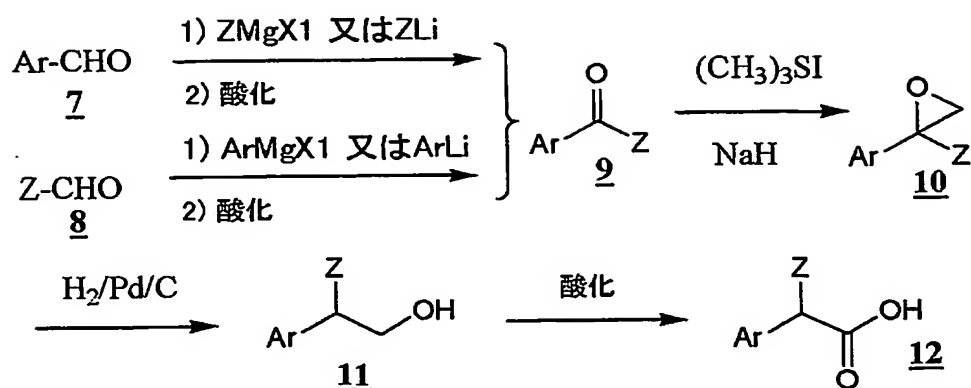
【0136】

一般式 [III] で表される化合物の製造方法

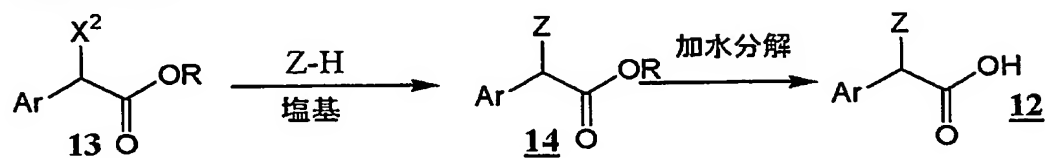
一般式 [III] で表される化合物は、市販されている化合物を使用することができるほか、下記の製造方法 A～E に記載の方法により種々の誘導体を調製することができる。尚、各々の反応において、出発原料となる各種化合物は、市販されているものを使用できる。

## 【化19】

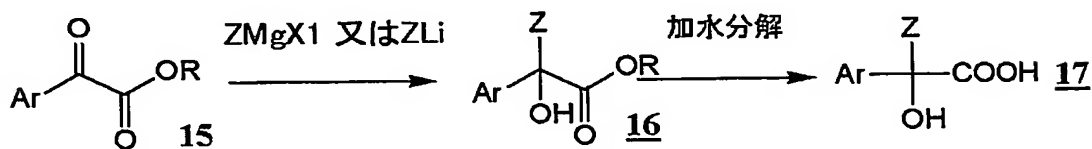
## 製造方法A



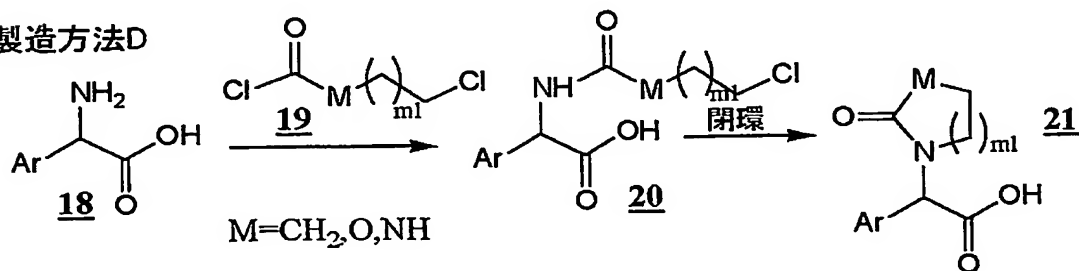
## 製造方法B



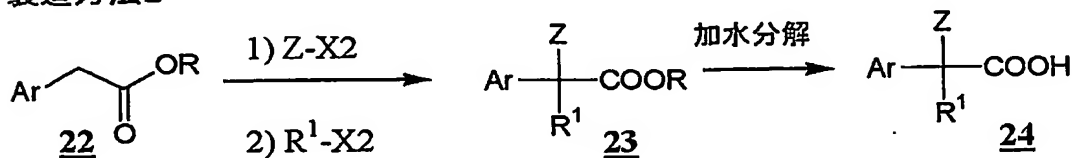
## 製造方法C



## 製造方法D



## 製造方法E



[式中、X1は、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を表す。X2は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を表す。Mは、-CH<sub>2</sub>-、-O-又は-NH-を表す。m

1 は、1 又は 2 を表す。Ar、Z、R 及び R<sup>1</sup> は、前記に同じである。]

### 【0137】

#### 製造方法 A

化合物 7 (例えばベンズアルデヒド、3, 4-ジフルオロベンズアルデヒド等) をグリニャール試薬である ZMgX<sub>1</sub> (例えばフェニルマグネシウムブロミド、シクロペンチルマグネシウムブロミド等) と反応させるか、リチウム化合物である Z-Li (例えばフェニルリチウム、4-フルオロフェニルリチウム、2-チアゾリルリチウム、2-フルオロ-5-ピリジルリチウム、6-メトキシ-3-ピリジルリチウム等) と反応させた後、酸化することにより化合物 9 とする。或いは、化合物 8 をグリニャール試薬である ArMgX<sub>1</sub> と反応させるか、リチウム化合物である Ar-Li と反応させた後、二酸化マンガン等により酸化することによっても化合物 9 に変換できる。化合物 9 は、水素化ナトリウムの存在下、ヨウ化トリメチルスルホニウムを用いた増炭反応に付し (例えば J. Heterocycl. Chem., 25 巻、1917 頁、1988 年を参照)、化合物 10 とした後、化合物 10 をパラジウムカーボン触媒下で水素化分解して化合物 11 とする。続いて化合物 11 をクロム酸酸化することにより化合物 12 とする。尚、前記リチウム化合物 (Z-Li 又は Ar-Li) は、市販品を使用できるほか、対応するハロゲン誘導体と n-BuLi とを混合することにより容易に調製可能である。

### 【0138】

#### 製造方法 B

化合物 13 をトリエチルアミン、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、Z-H と反応させ化合物 14 とする。続いて化合物 14 を加水分解することにより化合物 12 とする。ここで Z-H としては、脂肪族複素環又は芳香族複素環を有するものが好ましく、例えばイミダゾール、2-メチルイミダゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、ピラゾール、4-メシルピペラジン-2-オン等が挙げられる。

### 【0139】

#### 製造方法 C

化合物 15 と  $ZMgX$  又は  $Z-Li$  とを、製造方法 A に準じて付加を行い、化合物 16 とする。続いて化合物 16 を加水分解することにより化合物 17 を得る。

【0140】

#### 製造方法 D

化合物 18 をトリエチルアミン等の塩基の存在下、化合物 19 を用いてアシル化反応を行い化合物 20 とする。続いて化合物 20 をカリウム tert-ブトキシド等の塩基で処理して閉環反応を行い、化合物 21 とする。

【0141】

#### 製造方法 E

化合物 22 を水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基の存在下、 $Z-X_2$  及び  $R^1-X_2$  (例えばシクロペンチルブロミド、ヨウ化メチル等) を段階的に反応させ化合物 23 とする。続いて化合物 23 を加水分解することにより化合物 24 とする。

【0142】

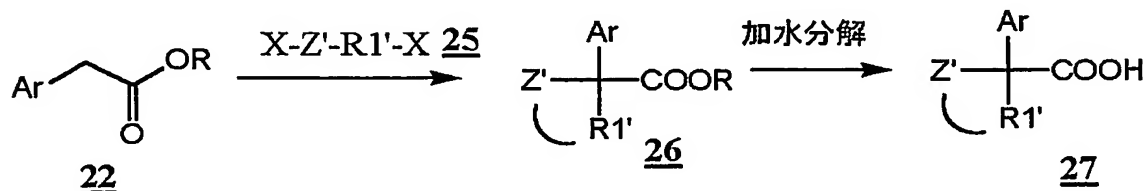
#### 製造方法 F

一方、一般式 [I] で表される化合物において  $R^1$  と  $Z$  とが一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に 3～6 員環を形成する場合の一般式 [III] で表される化合物は、製造方法 F にて調製可能である。

【0143】

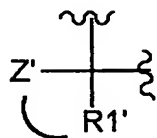
【化 20】

#### 製造方法 F



[式中、 $Z'$  及び  $R^1'$  は、式

## 【化21】



を形成して、グループ  $\alpha$  からなる群から選択される置換基を有していてもよい 3～6 員の脂肪族炭素環基又は脂肪族複素環基を表す。R は、炭素数 1～3 の低級アルキル基を表す。X 及び Ar は、前記に同じである。]

## 【0144】

市販の化合物 22 を水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基の存在下、化合物 25 と反応させることにより化合物 26 を得る。続いて化合物 26 のエステルを加水分解することにより化合物 27 とする。ここで化合物 25 としては、1, 2-ジブromoエタン、ジ(2-クロロエチル) エーテル、ビス(2-ブromoエチル) カルバミン酸- $\alpha$ -ブチルエステル等が挙げられる。

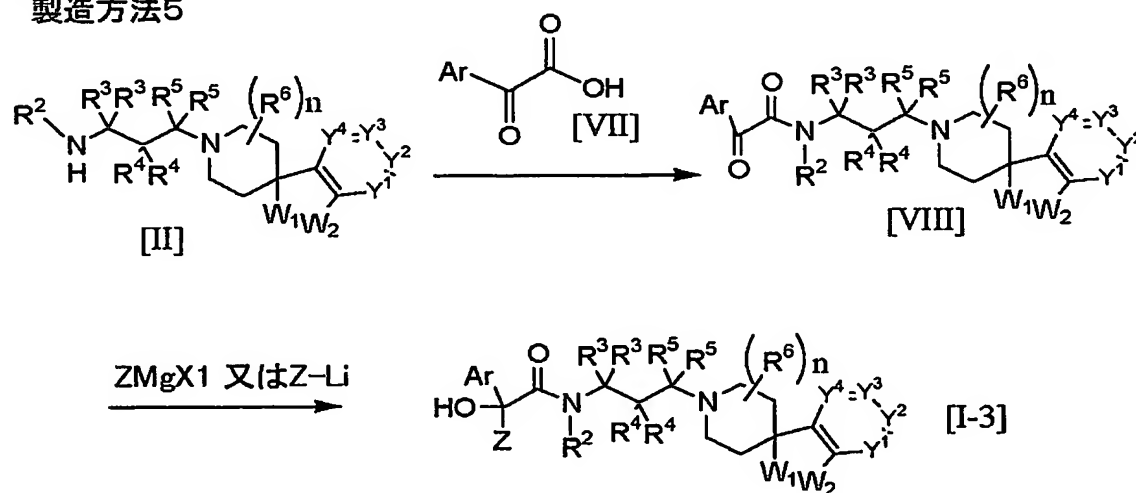
## 【0145】

## 製造方法5

一般式 [I] で表される化合物において R<sup>1</sup> が水酸基である一般式 [I-3] で表される化合物は、以下の方法によっても調製可能である。

## 【化22】

## 製造方法5



[式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、Ar、Z、X<sup>1</sup> 及び n は、前記に同じである。]

## 【0146】

即ち、一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [V I I] で表される化合物とを製造方法 1 に準じてアミド化を行い、一般式 [V I I I] で表される化合物とする。続いて一般式 [V I I I] で表される化合物を有機金属試薬である  $Z-MgX1$  又は  $Z-Li$  と反応させることにより一般式 [I-3] で表される化合物とする。一般式 [V I I I] で表される化合物と有機金属試薬との反応は、製造方法 C に準じて行うことが可能である。尚、一般式 [V I I] で表される化合物としては、参考例に記載の化合物が使用できる。

## 【0147】

上記の各製造方法において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基、水酸基、カルボキシ基、オキシ基、カルボニル基等が存在する場合、当該アミノ基、水酸基、カルボキシ基、オキシ基、カルボニル基は、適宜、アミノ基の保護基、水酸基の保護基、カルボキシ基の保護基又はオキシ基若しくはカルボニル基の保護基で保護した後に製造方法 1 から 5 のいずれかの反応を行い、反応後に当該保護基を除去することができる。

## 【0148】

「アミノ基の保護基」としては、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；ベンゾイル基；フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、フルオレニルメトキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；フタロイル基等が挙げられ、特にアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、フタロイル基等が推奨される。

## 【0149】

「水酸基の保護基」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；テトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；ベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が推奨される。

## 【0150】

「カルボキシ基の保護基」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；2,2,2-トリクロロエチル基等の低級ハロアルキル基；2-プロペニル基等の低級アルケニル基；ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、tert-ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ベンズヒドリル基等が推奨される。

## 【0151】

「オキシ基又はカルボニル基の保護基」としては、エチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

## 【0152】

又、保護基の除去方法は、保護基の種類及び一般式〔I〕で表される化合物の安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法〔プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981年) 参照] 又はそれに準じる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、即ち、例



えば 0.01 モルから大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モルから大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウムカーボン触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

#### 【0153】

上記方法で得られた化合物は、従来公知の分離手段により容易に単離精製できる。かかる手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等が例示できる。

#### 【0154】

本発明の化合物は、その置換基の態様によって光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合があるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体、互変異性体及びそれらの混合物をも包含する。

#### 【0155】

一般式 [I] で表される化合物を含有する医薬組成物

一般式 [I] で表される化合物、特に一般式 [I-1] で表される化合物又は一般式 [I-2] で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、その投与に適する形態に製剤化することにより、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として、特に肥満症の予防剤又は治療剤として供することができる。

#### 【0156】

本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ医薬上許容される担体を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の担体と

しては、製剤分野において従来公知の各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

#### 【0157】

これらの担体と本発明の化合物との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における従来公知の方法に従って調製することができる。尚、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

#### 【0158】

これらの製剤は、本発明の化合物を医薬組成物全体の1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができ、又、医薬上許容される担体を0～99.0重量%、好ましくは40～99.0重量%含有することができる。これらの製剤は、治療上有効な他の化合物、例えば糖尿病治療剤、高血圧治療剤、動脈硬化症治療剤等を含んでいてもよい。

#### 【0159】

本発明の化合物を上記疾患・疾病の予防剤又は治療剤として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類及び範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あ

たり 0.01~20mg/kg を 1~数回に分けて、又、非経口投与の場合は、0.002~10mg/kg を 1~数回に分けて投与するのが好ましい。又、症状によっては予防的に投与することも可能である。

#### 【0160】

##### 【実施例】

以下に、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。尚、実施例で用いた各種試薬は、特に記載しない限り市販品を使用した。尚、マススペクトルはエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) で測定した。

#### 【0161】

##### 参考例 1

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸

(1) 3,4-ジフルオロフェニルグリシン (8.27g) およびトリエチルアミン (18.5ml) のジオキサネ-水 (50ml-50ml) 溶液に、氷冷下 4-クロロブチリルクロライド (5.3ml) を滴下した。同温度で 30 分攪拌後、減圧下溶媒を除去し、残渣に希塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた固体をエーテルで洗浄し、2-[(4-クロロブタノイル) アミノ]-2-(3,4-ジフルオロフェニル) 酢酸 (6.22g) を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 (3.17g) の THF (35ml) 溶液に、氷冷下で tert-ブトキシカリウム (2.56g) を三度に分けて加えた。反応液を氷冷下で 1 時間攪拌後、希塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた固体をエーテルで洗浄し、表題化合物 (2.37g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.82-1.97 (2H, m), 2.26-2.30 (2H, m), 2.94-2.98 (1H, m), 3.47-3.49 (1H, m), 5.64 (1H, s), 7.09-7.

1.5 (1H, m), 7.32-7.47 (1H, m).

【0162】

#### 参考例2

2-(4-クロロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)酢酸

参考例1-(1)で用いた3,4-ジフルオロフェニルグリシンを4-クロロフェニルグリシンに替え、他は参考例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{d6-DMSO}$ ,  $\delta$  ppm): 1.65-2.10 (2H, m), 2.10-2.40 (2H, m), 2.75-3.00 (1H, m), 3.35-3.60 (1H, m), 5.66 (1H, s), 7.20-7.55 (4H, m).

ESI-MS Found:  $m/z$  253 [M-H] -

【0163】

#### 参考例3

2-(4-フルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)酢酸

参考例1-(1)で用いた3,4-ジフルオロフェニルグリシンを4-フルオロフェニルグリシンに替え、他は参考例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{d6-DMSO}$ ,  $\delta$  ppm): 1.65-2.10 (2H, m), 2.10-2.45 (2H, m), 2.70-3.00 (1H, m), 3.20-3.70 (1H, m), 5.67 (1H, s), 7.0-7.45 (4H, m).

ESI-MS Found:  $m/z$  236 [M-H] -

【0164】

#### 参考例4

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピペリジニル)酢酸

参考例1-(1)で用いた4-クロロブチリルクロライドを4-クロロペンタノイルクロライドに替え、他は参考例1と同様にして表題化合物を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{d6-DMSO}$ ,  $\delta$  ppm): 1.50-1.8

0 (4H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.80-3.05 (1H, m), 3.15-3.45 (1H, m), 5.82 (1H, s), 7.05-7.25 (1H, m), 7.30-7.60 (2H, m).

ESI-MS Found:  $m/z$  268 [M+H] -

【0165】

#### 参考例 5

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1,3-オキサゾラン-3-イル)酢酸

3,4-ジフルオロフェニルグリシン (3.00 g) およびトリエチルアミン (6.7 ml) のジオキサソ-水 (15 ml-15 ml) 溶液に、氷冷下 2-クロロエチル クロロホルメート (1.7 ml) を滴下し、同温度で 30 分攪拌後、更に室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣を THF (30 ml) に溶解し、氷冷下で *t*-ブトキシカリウム (4.0 g) を三度に分けて加えた。氷冷下で 30 分間攪拌後、希塩酸を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた固体をヘキサソ-エーテルで洗浄し、表題化合物 (1.14 g) を無色結晶として得た。

【0166】

#### 参考例 6

(1) 2-(4-クロロフェニル)-2-シクロペンチル酢酸

4-クロロフェニル酢酸 (5.0 g) を 10% HCl-MeOH 溶液 (50 ml) に溶解し、14 時間加熱還流した。減圧下溶媒を除去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、メチル 2-(4-クロロフェニル) アセテート (5.35 g) を無色油状物質として得た。

(2) 上記化合物 (500 mg) とシクロペンチルブロマイド (0.32 ml) を DMF (3 ml) に溶解し、氷冷下、カリウム *tert*-ブトキシド (395 mg) を加えた。2.5 時間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝50／1）で精製して、メチル 2-（4-クロロフェニル）-2-シクロペンチルアセテート（685mg）を無色油状物質として得た。

（3）上記化合物（262mg）のメタノール（8ml）溶液に4N水酸化ナトリウム水溶液（0.5ml）を加え、15時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣に2N塩酸を加え酸性にした後、得られた混合物を酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し表題化合物（226mg）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.85-1.08 (1H, m), 1.20-1.78 (6H, m), 1.87-2.01 (1H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 3.27 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 7.16-7.40 (4H, m), 9.45-10.6 (1H, br).

【0167】

#### 参考例 7

2-（4-クロロフェニル）-2-シクロペンチルプロピオン酸

（1）ジイソプロピルアミン（0.15ml）のTHF（2ml）溶液に-78℃でn-ブチルリチウム（1.5M-ヘキサン溶液、0.6ml）を加え、10分間攪拌後、メチル 2-（4-クロロフェニル）-2-シクロペンチルアセテート（200mg）のTHF（1.5ml）溶液を滴下した。15分攪拌後、-35℃まで昇温し、ヨウ化メチル（0.15ml）を加えた。反応液を0℃に昇温し1.5時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈し、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝60／1）で精製してメチル 2-（4-クロロフェニル）-2-シクロペンチルプロピオレート（180mg）を黄色油状物質として得た。

（2）上記化合物を用い参考例6-（3）と同様にして表題化合物を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.99–1.16 (1H, m), 1.24–2.67 (6H, m), 1.51 (3H, s), 2.77 (1H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.20–7.40 (4H, m), 9.69–11.95 (1H, br).

## 【0168】

## 参考例 8

1- (3, 4-ジフルオロフェニル) シクロプロパンカルボン酸

(1) メチル 2- (3, 4-ジフルオロフェニル) アセテート (373 mg) と 1, 2-ジブromoエタン (0.17 ml) の DMF (10 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (60% 油状、288 mg) を加えた。2 時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/1) で精製して 1- (3, 4-ジフルオロフェニル) シクロプロパンカルボキシレート (161 mg) を無色油状物質として得た。

(2) 上記化合物を用い参考例 6 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.22–1.27 (2H, m), 1.65–1.70 (2H, m), 7.03–7.18 (3H, m)。

## 【0169】

## 参考例 9

1- (3, 4-ジフルオロフェニル) -2, 2-ジメチル酢酸

参考例 8 - (1) で用いた 1, 2-ジブromoエタンをヨウ化メチルに替え、他は参考例 8 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.26 (6H, s), 7.06–7.15 (2H, m), 7.16–7.26 (1H, m)。

## 【0170】

## 参考例 10

1- (3, 4-ジフルオロフェニル) -シクロペンタンカルボン酸

参考例 8 - (1) で用いた 1, 2-ジブロモエタンを 1, 4-ジブロモブタンに替え、他は参考例 8 と同様にして表題化合物を得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  255 [M-H] -

【0171】

#### 参考例 11

2 - (4-クロロフェニル) - 2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ酢酸

(1) エチル 2 - (4-クロロフェニル) - 2-オキソアセテート (510 mg) の THF (4 ml) 溶液に、 $-70^{\circ}\text{C}$  にてシクロペンチルマグネシウムクロライド (2M-エーテル溶液、1.8 ml) を加え 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 50/1) で精製し、エチル 2 - (4-クロロフェニル) - 2-シクロペンチル-2-ヒドロキシアセテート (149 mg) を得た。

(2) 上記化合物を用い参考例 6 - (3) と同様にして表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.14 - 2.14 (10 H, m), 2.71 - 3.10 (1 H, m), 7.00 - 7.90 (4 H, m) .

【0172】

#### 参考例 12

2 - (4-クロロフェニル) - 2-イソプロピル-2-ヒドロキシ酢酸

参考例 11 - (1) で用いたシクロペンチルマグネシウムクロライドをイソプロピルマグネシウムクロライドに替え、他は参考例 11 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.68 (3 H, d,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ ), 1.04 (3 H, d,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ ), 2.44 - 2.70 (1 H, m), 7.34 (2 H, d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ), 7.57 (2 H, d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ) .



## 【0173】

## 参考例 13

2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)酢酸

(1) 3-ブロモピリジン (640 mg) のジエチルエーテル (10 ml) 溶液に、-74℃にてn-ブチルリチウム (2.5 M-ヘキサン溶液、1.80 ml) を加えた。同温にて15分間攪拌した後、エチル 2-(4-クロロフェニル)-2-オキソアセテート (960 mg) のジエチルエーテル溶液 (100 ml) を加えた。30分かけて室温まで昇温し、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製して、エチル 2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) アセテート (571 mg) を黄色油状物質として得た。

(2) 上記化合物 (603 mg) のエタノール (12 ml) 溶液に、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、得られた残渣に2 N塩酸を加え酸性にした後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、表題化合物 (425 mg) を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO,  $\delta$  ppm): 7.30-7.50 (5H, m), 7.70 (1H, dd,  $J=8.0, 1.5$  Hz), 8.49 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8.54 (1H, d,  $J=2.3$  Hz)。

## 【0174】

## 参考例 14

2-(4-クロロフェニル)-2-(1H-ピロール-1-イル)酢酸

(1) 4-クロロフェニルグリシン (225 mg) を10% HCl-MeOH溶液 (3 ml) に溶解させ6.5時間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧下で濃縮し、得られた残渣を乾燥してメチル 2-アミノ-2-(4-クロロフェニル) アセテート・塩酸塩 (282 mg) を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 (121 mg) を酢酸 (2 ml) に溶解後、酢酸ナトリウム (

66 mg) 及び 2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン (80 mg) を加えて、90℃にて加熱した。1. 5時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/1) で精製し、メチル 2-(4-クロロフェニル)-2-(1H-ピロール-1-イル) アセテート (108 mg) を無色油状物質として得た。

(3) 上記化合物を用い、参考例 6-(3) と同様にして表題化合物を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.87 (1H, s), 6.12-6.32 (2H, m), 6.55-6.89 (2H, m), 7.12-7.55 (4H, m).

#### 【0175】

##### 参考例 15

2-(4-クロロフェニル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル) 酢酸

(1) メチル 2-(4-クロロフェニル) アセテート (1.0 g) の四塩化炭素 (14 ml) 溶液に、N-ブロモサクシイミド (1.05 g) および臭化水素酸 (3 滴) を加えて 2 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=40/1) で精製し、メチル 2-ブromo-2-(4-クロロフェニル) アセテート (1.43 g) を得た。

(2) 水素化ナトリウム (60%油状、100 mg) の THF (6 ml) 懸濁液にピラゾール (170 mg) の THF (4.5 ml) 溶液を -18℃にて加えた。30 分間同温で攪拌後、上記化合物 (650 mg) の THF (4 ml) 溶液を加えた。室温に昇温後、反応液を 24 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ

ン／酢酸エチル＝8／1）で精製し、メチル 2-（4-クロロフェニル）-2-（1H-ピラゾール-1-イル）アセテート（232mg）を無色油状物質として得た。

（3）上記化合物を用い参考例6-（3）と同様にして表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz,  $d_6$ -DMSO,  $\delta$  ppm）：6.26（1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ）, 6.40（1H, s）, 7.45（4H, s）, 7.49（1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ）, 7.72（1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ）.

#### 【0176】

##### 参考例16

2-（3, 4-ジフルオロフェニル）-2-（2-オキソ-1（2H）ピリジニル）酢酸

（1）参考例15-（1）で用いたメチル 2-（4-クロロフェニル）アセテートをメチル 2-（3, 4-ジフルオロフェニル）アセテートに替え、他は参考例15-（1）と同様にしてメチル 2-ブromo-2-（3, 4-ジフルオロフェニル）アセテートを得た。

（2）上記化合物（792mg）と2-ヒドロキシピリジン（380mg）のDMF（10ml）溶液に炭酸カリウム（553mg）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加えエーテルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）で精製し、メチル 2-（3, 4-ジフルオロフェニル）-2-（2-オキソ-1（2H）ピリジニル）アセテート（553mg）を油状物質として得た。

（3）上記化合物を用い参考例6-（3）と同様にして表題化合物を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm）：6.25-6.29（1H, m）, 6.51（1H, s）, 6.64-6.68（1H, m）, 7.10-7.26（4H, m）, 7.40-7.45（1H, m）.

#### 【0177】

## 参考例 17

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)酢酸

(1) 1H-テトラゾール (350 mg) の THF (5 ml)、DMF (5 ml) 混合溶液に炭酸カリウム (553 mg) を加え室温で 30 分間攪拌した。続いてメチル 2-ブロモ-2-(3,4-ジフルオロフェニル)アセテート (1.06 g) の THF (2 ml) 溶液を加え 2 時間攪拌後、反応液に水を加えエーテルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し、メチル 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)アセテート (507 mg) を油状物質として得た。

(2) 上記化合物を用い参考例 6-(3) と同様にして表題化合物を得た。

【0178】

## 参考例 18~20

参考例 15-(1) で用いたメチル 2-(4-クロロフェニル)アセテートをメチル 2-(3,4-ジフルオロフェニル)アセテートに、15-(2) で用いたピラゾールを所望の化合物に対応する原料に替え、他は参考例 15 と同様にして参考例 18~20 の化合物を得た。

【0179】

## 参考例 18

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)酢酸

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d6-DMSO, δ ppm): 6.86 (1H, s), 7.31-7.70 (3H, m), 7.75 (1H, s), 8.26 (1H, s).

【0180】

## 参考例 19

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール

—1—イル) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO,  $\delta$  ppm): 6.49 (1H, s), 7.25–7.65 (3H, m), 7.99 (1H, s), 8.64 (1H, s).

【0181】

参考例 20

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(4-(メタンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル) 酢酸

ESI-MS Found:  $m/z$  347 [M-H] -

【0182】

参考例 21

2-(4-クロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル) 酢酸

(1) イミダゾール (170 mg) とトリエチルアミン (350 ml) の DMF (1 ml) 溶液に、メチル 2-ブロモ-2-(4-クロロフェニル) アセテート (657 mg) の DMF (3 ml) 溶液を加えた。一晩攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を減圧下で濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/10) で精製し、メチル 2-(4-クロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル) アセテート (400 mg) を黄色油状物質として得た。

(2) 上記化合物 (381 mg) を 0.32 N 水酸化ナトリウム溶液 (7.0 ml エタノール:水=95:5) に溶解し、2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に 2 N 塩酸を加え酸性にした。得られた混合物にエタノールを加え減圧下で濃縮し、再度、残渣をエタノールに加熱溶解し、不溶物を濾過により除去した。濾液を減圧下濃縮し、表題化合物 (323 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO,  $\delta$  ppm): 6.32 (1H, s), 7.05 (1H, d,  $J=0.6$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=1.1$  Hz), 7.45 (4H, s), 8.14 (1H, d,  $J=0.6$  Hz).

## 【0183】

## 参考例 22～23

参考例 21-(1) で用いたメチル 2-(4-クロロフェニル) アセテートをメチル 2-(3, 4-ジフルオロフェニル) アセテートに、そしてイミダゾールを所望の化合物に対応する原料に替え、他は参考例 21 と同様にして参考例 22 および参考例 23 の化合物を得た。

## 【0184】

## 参考例 22

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO,  $\delta$  ppm): 2.67 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.32-7.77 (5H, m).

## 【0185】

## 参考例 23

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO,  $\delta$  ppm): 2.15 (3H, s), 6.30 (1H, s), 7.22-7.64 (4H, m), 8.57 (1H, s).

## 【0186】

## 参考例 24

2, 2-ビス(6-フルオロ-3-ピリジニル) 酢酸

(1) 5-ブロモ-2-フルオロピリジン (10.24 g) のエーテル (400 ml) 溶液を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し  $n$ -ブチルリチウム (1.55 M-ヘキサン溶液、37.5 ml) を滴下した。15 分間攪拌後、ギ酸メチル (3.6 ml) 及び THF (40 ml) を加えた。5 分間攪拌した後、反応液を硫酸水素カリウムの水溶液に注ぎ込んだ。有機層を分離し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、6-フルオロニコチンアルデヒド (7.23 g) を得た。

(2) 6-フルオロ-3-ピリジニルリチウム溶液 [5-ブロモ-2-フルオロピリジン (1.60 g) のエーテル (80 ml) 溶液を -78℃ に冷却し、*n*-ブチルリチウム (1.56 M-ヘキサン溶液、5.83 ml) を滴下後 10 分間攪拌し調整した。] に -70℃ で上記化合物 (1.13 g) の THF (40 ml) 溶液を加えた。30 分間攪拌した後、反応液を硫酸水素カリウムの水溶液に注ぎ込んだ。有機層を分離し、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/2-1/2) にて精製し、2, 2-ビス (6-フルオロ-3-ピリジニル) メタノール (1.14 g) を得た。

(3) 上記化合物 (930 mg) のクロロホルム (30 ml) 溶液に二酸化マンガ (3.64 g) を加え 6 時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、2, 2-ビス (6-フルオロ-3-ピリジニル) ケトン (737 mg) を得た。

(4) 上記化合物 (486 mg) およびヨウ素化トリメチルスルホニウム (901 mg) の DMSO (10 ml) 溶液に水冷下、水素化ナトリウム (60% 油性; 177 mg) を加えた。1 時間攪拌後、反応液を氷水に注ぎ込み酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1) にて精製し 2, 2-ビス (6-フルオロ-3-ピリジニル) オキシラン (480 mg) を得た。

(5) 上記化合物 (480 mg) をメタノール (5 ml) に溶解し、10% パラジウムカーボン (220 mg) 存在下、1 気圧の水素雰囲気下、2.5 時間攪拌した。パラジウムカーボンを濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/2) にて精製し 2, 2-ビス (6-フルオロ-3-ピリジニル) -1-エタノール (352 mg) を得た。

(6) 上記化合物 (350 mg) をアセトン (5 ml) に溶解し、氷浴下、ジョーンズ試薬 (5 ml) を加えた。反応液を室温で 45 分攪拌した後、反応液に水およびエーテルを加えた。有機層を分離し水にて洗浄を繰り返し、最後に飽和食

塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、表題化合物 (175mg) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.07 (1H, s), 6.94-6.97 (2H, m), 7.70-7.83 (2H, m), 8.22 (2H, s) .

【0187】

#### 参考例 25

2, 2-ビス (6-メトキシ-3-ピリジル) 酢酸

参考例 24-(1) で用いた 5-ブロモ-2-フルオロピリジンを 5-ブロモ-2-メトキシピリジンに替え、他は参考例 24 と同様にして表題化合物を得た。

ESI-MS Found :  $m/z$  275  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0188】

#### 参考例 26

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-フェニル酢酸

参考例 24-(2) で用いた 6-フルオロ-3-ピリジニルリチウムをフェニルマグネシウムブロミドに、6-フルオロニコチンアルデヒドを 3, 4-ジフルオロベンズアルデヒドにそれぞれ替え、他は参考例 24-(2) ~ (6) と同様にして表題化合物を得た。

【0189】

#### 参考例 27

2, 2-ビス (4-フルオロフェニル) 酢酸

参考例 24-(2) で用いた 6-フルオロ-3-ピリジニルリチウムを 4-フルオロフェニルマグネシウムブロミドに、6-フルオロニコチンアルデヒドを 4-フルオロベンズアルデヒドにそれぞれ替え、他は参考例 24-(2) ~ (6) と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 5.01 (1H, s), 7.00-7.05 (4H, m), 7.26-7.31 (4H, m) .

【0190】



## 参考例 28～32

参考例 24-(2) で用いた 6-フルオロニコチンアルデヒドを所望の化合物に対応する原料に替え、他は参考例 24-(2)～(6) と同様にして参考例 28～32 の化合物を得た。

## 【0191】

## 参考例 28

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(4-フルオロフェニル) 酢酸  
1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 5.02 (1H, s), 6.85-7.00 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 7.70-7.85 (1H, m), 8.18 (1H, s).

ESI-MS Found: m/z 250 [M+H] +

## 【0192】

## 参考例 29

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(6-トリフルオロメチル-3-ピリジニル) 酢酸

ESI-MS Found: m/z 301 [M+H] +

## 【0193】

## 参考例 30

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-フェニル 酢酸

## 【0194】

## 参考例 31

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(4-トルイル) 酢酸

## 【0195】

## 参考例 32

2-(2-フルオロ-5-ピリジニル)-2-(2-メトキシ-5-ピリジニル) 酢酸

ESI-MS Found: m/z 263 [M+H] +

## 【0196】

## 参考例 33

## 4-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-ピペリジン

(1) 2-フルオロ-5-プロモピリジン (7.69 g) のジエチルエーテル (160 ml) 溶液を -78℃ に冷却し、n-ブチルリチウム (1.56 M-ヘキサン溶液、30 ml) を -70℃ 以下で滴下した。15分攪拌した後、tert-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレート (8.7 g) を加えた。反応液を -35℃ まで昇温し水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、表題化合物 (4.15 g) を得た。濾液をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1) にて精製することにより tert-ブチル 4-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-4-ヒドロキシーテトラヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキシレート (1.25 g) を得た。

(2) 上記化合物 (5.4 g) と 4-ジメチルアミノピリジン (13.4 g) のクロロホルム (150 ml) 溶液に氷浴冷却下、メタンスルホンクロライド (3.53 ml) を加え、室温まで昇温したのち終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルおよびクエン酸水溶液を加え攪拌後、有機層を分離した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製し tert-ブチル 4-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキシレート (4.70 g) を得た。

(3) 上記化合物 (4.70 g) の THF (50 ml) 溶液を 10%パラジウムカーボン (500 mg) 存在下、1気圧の水素雰囲気下にて終夜攪拌した。反応液を濾過し、減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製し、tert-ブチル 4-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-テトラヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキシレート (4.60 g) を得た。

(4) 上記化合物 (4.6 g) をトリフルオロ酢酸 (10 ml) に溶解し、室温

で30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮し表題化合物(3.0g)を得た。

#### 【0197】

##### 参考例34

スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]

(1) 2,3-ジクロロピリジン(107.3g)及び佛化セシウム(268.2g)をN-メチル-2-ピロリジノン(270ml)に懸濁し、150℃にて23時間攪拌した。放冷後、反応混合物を水に注ぎ、セライト濾過し、得られた濾液をエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた油状残渣を蒸留し、3-クロロ-2-フルオロピリジン(76.14g)を無色油状物質として得た。

沸点: 91-95℃(15mmHg)

(2) ジイソプロピルアミン(97ml)のTHF(1200ml)溶液に-78℃でn-ブチルリチウム(2.66M-ヘキサン溶液、239ml)を加えた。反応液を同温度にて30分間攪拌後、上記化合物(76.14g)のTHF(300ml)溶液を滴下し、1時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え、室温まで昇温した後、反応混合物を水に注ぎ、減圧下濃縮した。残渣をエーテルにて抽出後、水層に塩酸を加えpH2に調整し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエーテル-ヘキサンから再結晶し、3-クロロ-2-フルオロイソニコチン酸(55.9g)を得た。

(3) 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(8ml)のTHF(100ml)溶液に-78℃でn-ブチルリチウム(1.56M-ヘキサン溶液、39.1ml)を加えた。同温度にて30分間攪拌後、上記化合物(2.68g)を加え、2.5時間攪拌した。-78℃で反応溶液に1-ベンジル-4-ピペリドン(3.68ml)のTHF(55ml)溶液を滴下し、20分間攪拌した後、室

温まで昇温した。反応混合物に 3 N 塩酸を加え pH 2 に調整し、30 分間攪拌後、4 N 水酸化ナトリウム溶液を加え pH 5 に調整し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝1／50～1／20～1／10）にて精製し、1'-ベンジルスピロ[4-クロロ-5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-3-オン(4.06 g)を得た。

(4) 上記化合物をトルエン(60 ml)に溶解し、-78℃にて水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0 M-ヘキサン溶液、12.6 ml)を加え、30 分間攪拌した。室温まで昇温後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、不溶物を濾過し、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘプタンから再結晶し、1'-ベンジルスピロ[4-クロロ-5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-3-オール(2.36 g)を得た。

(5) 上記化合物(10.9 g)のアセトニトリル(400 ml)溶液に、60℃でトリエチルシラン(135 ml)及び三佛化ほう素ジエチルエーテル錯体(35.6 ml)を加え、30 分間攪拌した。放冷後、反応混合物に 3 N 塩酸を加え pH 7 に調整し、減圧下濃縮後、得られた残渣に 5 N 塩酸を加え pH 1 に調整した。2 時間攪拌後、残渣をエーテルにて抽出し、得られた水層に 8 N 水酸化ナトリウム溶液を加え pH 6 に調整後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）にて精製した後、得られた固体をエーテル-ヘキサンから再結晶し、1'-ベンジルスピロ[4-クロロ-5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン](6.67 g)を得た。

(6) 上記化合物をメタノール(150 ml)に懸濁し、20%水酸化パラジウムカーボン(13 g)を加えた後、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物(4.36 g)を白色固

体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm): 2.02–2.07 (2H, m), 2.15–2.26 (2H, m), 3.31–3.46 (4H, m), 5.14 (2H, s), 7.05 (1H, t,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, s).

【0198】

参考例 35

スピロ [6-フルオロ-5-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]

(1) 参考例 34-(3) で用いた 3-クロロ-2-フルオロイソニコチン酸を 6-クロロニコチン酸に替え、他は参考例 34-(3) と同様にして 1'-ベンジルスピロ [6-クロロ-5-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -3-オンを得た。

(2) 上記化合物 (2.76 g) 及び、佛化カリウム (2.05 g) を DMSO (42 ml) に懸濁し、140℃にて14時間攪拌した。放冷後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/2) にて精製し、1'-ベンジルスピロ [6-フルオロ-5-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -3-オン (2.06 g) を得た。

(3) 参考例 32-(4) で用いた 1'-ベンジルスピロ [4-クロロ-5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -3-オンを上記化合物に替えた他は参考例 32-(4) ~ (6) と同様にして表題化合物を得た。

【0199】

実施例 1

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド

(1) スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩 (50 mg) の DMF (1.5 ml) 溶液に炭酸カリウム (85 mg)、ヨウ化カリウム (3 mg) 及び N-(3-ブロモプロピル) フタルイミド (55 mg) を順次加え、80℃にて4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して 2-(3-スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン-1-イル] プロピル)-1H-イソインドール-1,3 (2H)-ジオン (53 mg) を淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 (1.57 g) のエタノール (2 ml) 溶液にヒドラジン1水和物 (0.033 ml) を加え、4時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、減圧下濃縮した。固体を濾別し、四塩化炭素で洗浄後、濾液を減圧下濃縮して 3-スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン-1-イル] -プロパンアミン (39 mg) を淡黄色油状物質として得た。

(3) 上記化合物の DMF (1.5 ml) 溶液に 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸 (33 mg)、H o B t 1 水和物 (30 mg)、炭酸水素ナトリウム (43 mg) および E D C 1 (37 mg) を順次加え、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-酢酸エチル=15/85) で精製して、表題化合物 (20 mg) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.55-2.11 (8H, m), 2.28-2.55 (6H, m), 2.72-2.78 (1H, m), 2.85-2.91 (1H, m), 3.02-3.10 (1H, m), 3.35-3.51 (2H, m), 3.73-3.81 (1H, m), 5.00 (2H, s), 5.77 (1H, s), 6.88-7.00 (2H, m), 7.11-7.33 (4H, m), 7.86 (1H, brs).

ESI-MS Found:  $m/z$  502  $[M+H]^+$

【0200】

#### 実施例 2～8

実施例 1-(1) で用いたスピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩、実施例 1-(3) で用いた 2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸を、それぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 1 と同様にして実施例 2～8 の化合物を得た。

【0201】

#### 実施例 2

2, 2-ビス (4-クロロフェニル) -N-[3-(2, 3-ジヒドロスピロ [1H-インダン-1, 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド  
1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.51-1.59 (2H, m), 1.66-1.83 (4H, m), 1.91 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.07-2.16 (2H, m), 2.45 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.79-2.93 (4H, m), 3.39-3.44 (2H, m), 4.76 (1H, s), 7.12-7.39 (13H, m).

ESI-MS Found:  $m/z$  507  $[M+H]^+$

【0202】

#### 実施例 3

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.65-2.17 (10H, m), 2.40-2.60 (6H, m), 2.98-3.08 (1H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 3.71-3.80 (2H, m), 5.05 (1H, s), 5.76 (1H, s), 7.13-7.31 (7H, m), 7.92 (1H, s).

ESI-MS Found:  $m/z$  484  $[M+H]^+$

## 【0203】

## 実施例4

2-(4-クロロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found:  $m/z$  482 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0204】

## 実施例5

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found:  $m/z$  474 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0205】

## 実施例6

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[5-フルオロイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found:  $m/z$  502 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0206】

## 実施例7

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(4-(6-フルオロ-3-ピリジニル)ピペリジン)-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found:  $m/z$  475 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0207】

## 実施例8

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.42–3.10 (1.5H, m), 3.10–3.76 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.00–7.50 (10H, m), 7.63–7.78 (1H, m), 8.42–8.74 (2H, m).

ESI-MS Found:  $m/z$  506  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0208】

#### 実施例 9

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

(1) tert-ブチル N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチルカルバメート (12.0 g) 及びトリエチルアミン (11.5 ml) の酢酸エチル (300 ml) 溶液に氷冷下メタンスルホニルクロリド (5.4 ml) を加えた。2時間攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、3-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]プロピル メタンスルホネート (14.8 g) を油状物質として得た。

(2) 上記化合物 (5.00 g) の DMF (50 ml) 溶液にスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩 (4.22 g)、炭酸カリウム (12.92 g) 及びヨウ化カリウム (310 mg) を順次加え、80℃にて18時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル=1/9) で精製して tert-ブチル N-メチル-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]カルバメート (4.71 g) を淡黄色油状物質として得た。

(3) 上記化合物 (4.58 g) の酢酸エチル (40 ml) 溶液に 4N-塩酸/酢酸エチル溶液 (30 ml) を加え、室温で18時間攪拌した。析出した固体を濾取後、エーテルで洗浄し N-メチル-3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(

3 H), 4'-ピペリジン]-1-イル)-1-プロパンアミン・2塩酸塩 (3.22 g) を白色粉末として得た。

(4) 実施例 1-(3) で用いた 3-スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン-1-イル]-プロパンアミンを上記化合物に替え、実施例 1-(3) と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.70-2.10 (8 H, m), 2.25-2.46 (6 H, m), 2.65-2.90 (3 H, m), 2.91 (3 H x 1/2, s), 2.99 (3 H x 1/2, s), 3.20-3.55 (2 H, m), 3.86-3.92 (6 H, m), 5.05 (2 H x 1/2, s), 5.06 (2 H x 1/2, s), 6.11 (1 H x 1/2, s), 6.25 (1 H x 1/2, s), 7.02-7.27 (7 H, m).

ESI-MS Found:  $m/z$  498  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0209】

実施例 10~29

実施例 9-(4) で用いた 2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸を所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 9-(4) と同様にして実施例 10~29 の化合物を得た。

【0210】

実施例 10

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル)-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.74-2.31 (6 H, m), 2.25-2.50 (4 H, m), 2.62-3.19 (3 H, m), 3.30-3.55 (2 H, m), 4.18-4.40 (3 H, m), 5.05 (1 H, s), 5.06 (1 H, s), 5.86 (1 H x 1/2, s), 6.03 (1 H x 1/2, s), 7.13-7.31 (7 H, m).

ESI-MS Found:  $m/z$  500  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0211】

## 実施例11

2-(4-クロロフェニル)-2-シクロペンチル-N-メチル-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.89-2.23 (16H, m), 2.30-3.00 (7H, m), 3.08-3.50 (4H, m), 4.73-5.60 (2H, m), 6.82-7.45 (8H, m).

ESI-MS Found:  $m/z$  481 [M+H]<sup>+</sup>

【0212】

## 実施例12

2-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-(1H-ピロール-1-イル)-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.50-2.10 (6H, m), 2.25-2.51 (4H, m), 2.68-3.05 (2H, m), 2.96 (3H x 1/2, s), 3.01 (3H x 1/2, s), 3.30-3.40 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.01 (1H x 1/2, s), 6.18-6.25 (2H, m), 6.39 (1H x 1/2, s), 6.67-6.76 (2H, m), 7.05-7.39 (8H, m).

ESI-MS Found:  $m/z$  478 [M+H]<sup>+</sup>

【0213】

## 実施例13

2-(4-クロロフェニル)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシー-N-メチル-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.00-4.13 (27H, m), 5.06 (2H, s), 6.98-7.72 (8H, m).

ESI-MS Found:  $m/z$  497 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0214】

## 実施例 14

2-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-(1H-ピラゾール-1-イル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.59-2.10 (6H, m), 2.28-2.51 (4H, m), 2.69-2.95 (2H, m), 2.98 (3H x 1/2, s), 3.02 (3H x 1/2, s), 3.20-3.65 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.25-6.30 (1H, s), 6.48 (1H x 1/2, s), 6.84 (1H x 1/2, s), 7.09-7.45 (9H, m), 7.51-7.58 (1H, m).

ESI-MS Found:  $m/z$  479 [M+H] +

## 【0215】

## 実施例 15

2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-イソプロピル-N-メチル-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.55-3.02 (25H, m), 5.08 (2H, s), 7.10-7.58 (8H, m).

ESI-MS Found:  $m/z$  471 [M+H] +

## 【0216】

## 実施例 16

2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-N-メチル-2-(3-ピリジル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.42-3.10 (15H, m), 3.10-3.76 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.00-7.50 (10H, m), 7.63-7.78 (1H, m), 8.42-8.74 (2H, m).

## 【0217】

## 実施例17

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.43-3.65 (20H, m), 5.06 (1H, s), 5.07 (1H, s), 6.87 (1H x 1/2, s), 7.10-7.40 (6H, m), 7.44 (1H x 1/2, s), 7.67 (1H, d,  $J=20\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ).

ESI-MS Found:  $m/z$  482  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 【0218】

## 実施例18

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.43-3.65 (20H, m), 5.06 (1H, s), 5.070 (1H, s), 6.87 (1H x 1/2, s), 7.10-7.40 (6H, m), 7.44 (1H x 1/2, s), 7.67 (1H, d,  $J=20\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ).

ESI-MS Found:  $m/z$  482  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 【0219】

## 実施例19

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-フェニル-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.67-2.01 (6H, m), 2.32-2.44 (4H, m), 2.73-2.85 (2H, m)

), 2.99 (1H x 1/2, s), 3.00 (1H x 1/2, s), 3.29-3.57 (2H, m), 5.07 (2H, s), 5.14 (1H x 1/2, s), 5.35 (1H x 1/2, s), 6.92-6.96 (1H, m), 7.03-7.14 (3H, m), 7.15-7.37 (8H, m).

ESI-MS Found: m/z 491 [M+H] +

【0220】

#### 実施例20

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.55-3.66 (18H, m), 5.07 (1H, s), 5.08 (1H, s), 6.45 (1H x 1/2, s), 7.05 (1H x 1/2, s), 7.10-7.42 (6H, m), 7.90 (1/2H, s), 7.94 (1/2H, s), 8.20 (1H, s).

ESI-MS Found: m/z 482 [M+H] +

【0221】

#### 実施例21

2-(4-クロロフェニル)-2-シクロペンチル-2-メチル-N-メチル-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 495 [M+H] +

【0222】

#### 実施例22

2-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 496 [M+H] +

【0223】

## 実施例 23

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 480 [M+H] +  
【0224】

## 実施例 24

2-(4-クロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-メチル-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 479 [M+H] +  
【0225】

## 実施例 25

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 495 [M+H] +  
【0226】

## 実施例 26

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 495 [M+H] +  
【0227】

## 実施例 27

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(4-(メタンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル)-N-メチル-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 591 [M+H] +

## 【0228】

## 実施例 28

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.8-3.2 (13H, m), 2.97 (3H x 1/2, s), 3.00 (3H x 1/2, s), 3.4-3.7 (2H, m), 5.05 (1H, s), 5.07 (1H, s), 6.85 (1H x 1/2, m), 7.04-7.13 (1H, m), 7.18-7.35 (5H, m), 7.41-7.51 (1H, m), 7.74 (1H x 1/2, s), 8.50 (1H x 1/2, s), 8.52 (1H x 1/2, s).

ESI-MS Found: m/z 483 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0229】

## 実施例 29

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1(2H)ピリジニル)-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.7-2.1 (6H, m), 2.38-2.50 (4H, m), 2.70-3.02 (2H, m), 3.05 (3H x 1/2, s), 3.08 (3H x 1/2, s), 3.40-3.45 (1H, m), 3.52-3.53 (1H, m), 5.04 (1H, s), 5.05 (1H, s), 6.09-6.13 (1H, m), 6.53-6.57 (1H, m), 7.09-7.34 (10H, m)

ESI-MS Found: m/z 508 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0230】

## 実施例 30~42

実施例 9-(2) で用いたスピロ[6-フルオロイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]・塩酸塩を所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 9 と同様にして実施例 30~42 の化合物を得た。



## 【0231】

## 実施例 30

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[7-フルオロイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.56-2.49 (14H, m), 2.66-3.08 (3H, m), 2.90 (3H x 1/2, s), 2.98 (3H x 1/2, s), 3.40-3.51 (2H, m), 3.84-3.91 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.11 (1H x 1/2, s), 6.24 (1H x 1/2, s), 6.88-6.98 (2H, m), 7.04-7.26 (4H, m).

ESI-MS Found: m/z 516 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0232】

## 実施例 31

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.60-3.60 (23H, m), 3.38-3.95 (1H, m), 6.12 (1H x 1/2, s), 6.23 (1H x 1/2, s), 6.94-7.26 (7H, m).

ESI-MS Found: m/z 488 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0233】

## 実施例 32

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[6-フルオロイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.55-2.15 (8H, m), 2.20-2.60 (6H, m), 2.60-3.05 (6H, m), 3.15-3.60 (2H, m), 3.80-4.00 (1H, m), 4.

9.5-5.05 (2H, m), 6.05-6.20 (1H, m), 6.75-7.25 (6H, m).

ESI-MS Found: m/z 516 [M+H] +

【0234】

### 実施例33

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[5-フルオロイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.55-2.15 (8H, m), 2.20-2.55 (6H, m), 2.60-3.05 (6H, m), 3.15-4.00 (3H, m), 4.95-5.05 (2H, m), 6.00-6.20 (1H, m), 6.85-7.25 (6H, m).

ESI-MS Found: m/z 516 [M+H] +

【0235】

### 実施例34

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[4-フルオロイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.63-2.07 (8H, m), 2.31-2.48 (6H, m), 2.60-2.99 (3H, m), 2.88 (3H x 1/2, s), 2.90 (3H x 1/2, s), 3.21-3.52 (2H, m), 3.86-3.91 (1H, m), 5.10 (1H, s), 5.11 (1H, s), 6.11 (1H x 1/2, s), 6.25 (1H x 1/2, s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.04-7.08 (1H, m), 7.14-7.26 (3H, m).

ESI-MS Found: m/z 516 [M+H] +

【0236】

### 実施例35

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジ

ニル) -N-[3-(スピロ[6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-  
ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.64-3.55 (22H, m), 3.85-3.94 (1H, m), 5.04 (1H x 1/2, s), 5.05 (1H x 1/2, s), 6.12 (1H x 1/2, s), 6.27 (1H x 1/2, s), 7.03-7.07 (1H, m), 7.13-7.23 (3H, m), 8.43 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=5.0 Hz).

ESI-MS Found: m/z 499 [M+H] +

【0237】

#### 実施例36

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.62-3.53 (22H, m), 3.84-4.00 (1H, m), 5.01 (1H x 1/2, s), 5.02 (1H x 1/2, s), 6.11 (1H x 1/2, s), 6.27 (1H x 1/2, s), 6.75 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.03-7.06 (1H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.96 (1H, d, J=2.9 Hz).

ESI-MS Found: m/z 517 [M+H] +

【0238】

#### 実施例37

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(2,3-ジヒドロスピロ[1H-インデン-1,4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 496 [M+H] +

【0239】

#### 実施例38

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[6-フルオロ-5-アザイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド  
ESI-MS Found: m/z 517 [M+H] +

【0240】

実施例 39

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド  
ESI-MS Found: m/z 488 [M+H] +

【0241】

実施例 40

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド  
ESI-MS Found: m/z 488 [M+H] +

【0242】

実施例 41

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(4-(6-フルオロ-3-ピリジニル)ピペリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド  
ESI-MS Found: m/z 489 [M+H] +

【0243】

実施例 42

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド  
ESI-MS Found: m/z 470 [M+H] +

【0244】

## 実施例 43～45

実施例 9-(2) で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩を所望の化合物に対応する原料に、実施例 9-(4) で用いた 2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸を 2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) 酢酸にそれぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして実施例 43～45 の化合物を得た。

## 【0245】

## 実施例 43

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-[3-(スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド  
1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.67-2.03 (6H, m), 2.29-2.52 (7H, m), 2.67-3.13 (5H, m), 3.20-3.62 (2H, m), 5.02 (2H, s), 6.01 (1H x 1/2, s), 6.20 (1H x 1/2, s), 6.70-7.35 (8H, m).

ESI-MS Found: m/z 513 [M+H] +

## 【0246】

## 実施例 44

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-[3-(スピロ [5-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 513 [M+H] +

## 【0247】

## 実施例 45

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-[3-(スピロ [5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセト

アミド

ESI-MS Found:  $m/z$  514 [M+H]<sup>+</sup>

【0248】

実施例 46～54

実施例 9-(2) で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩をスピロ [5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] に、実施例 9-(4) で用いた 2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸を所望の化合物に対応する原料にそれぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして実施例 46～54 の化合物を得た。

【0249】

実施例 46

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2, 2-ジメチル-N-メチル-N-[3-(スピロ [5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found:  $m/z$  462 [M+H]<sup>+</sup>

【0250】

実施例 47

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-N-[3-(スピロ [5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found:  $m/z$  501 [M+H]<sup>+</sup>

【0251】

実施例 48

2, 2-ビス (6-フルオロ-3-ピリジニル)-N-メチル-N-[3-(スピロ [5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.76-1.85 (

4 H, m), 1.93-1.98 (2 H, m), 2.38-2.42 (4 H, m), 2.7-2.9 (2 H, m), 3.02 (3 H x 2/5, s), 3.07 (3 H x 3/5, s), 3.39-3.51 (2 H, m), 5.03 (2 H, s), 5.22 (1 H x 3/5, s), 5.40 (1 H x 2/5, s), 6.77 (1 H, s), 6.94 (2 H, dd, J=8.4 Hz, 2.9 Hz), 7.7-7.81 (2 H, m), 7.97 (1 H, s), 8.11 (2 H, s).

ESI-MS Found: m/z 512 [M+H] +

【0252】

#### 実施例49

N-メチル-2, 2-ビス(6-メトキシ-3-ピリジニル)-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.74-1.99 (6 H, m), 2.37-2.42 (4 H, m), 2.75-2.86 (2 H, m), 3.00 (3/2 H, s), 3.04 (3/2 H, s), 3.39-3.49 (2 H, m), 3.91 (6 H, s), 5.04 (2 H, brd, J=2.8 Hz), 5.05 (1/2 H, s), 5.22 (1/2 H, s), 6.71 (2 H, d, J=8.4 Hz), 6.77 (1 H, brs), 7.51-7.57 (2 H, m), 7.97-8.02 (3 H, m).

ESI-MS Found: m/z 562 [M+H] +

【0253】

#### 実施例50

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 511 [M+H] +

【0254】

#### 実施例51

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-N-メチル-2-(6-トリフルオロ

メチル-3-ピリジニル)-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.75-2.05 (6H, m), 2.39-2.44 (4H, m), 2.74-2.85 (2H, m), 3.03 (3/2H, s), 3.09 (3/2H, s), 3.37-3.52 (2H, m), 5.04 (2H, brs), 5.31 (1/2H, s), 5.50 (1/2H, s), 6.77 (1H, brs), 6.96 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.76-7.86 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.62 (1H, s).

ESI-MS Found:  $m/z$  562  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0255】

#### 実施例 52

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-N-メチル-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found:  $m/z$  524  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0256】

#### 実施例 53

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(4-トルイル)-N-メチル-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found:  $m/z$  507  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0257】

#### 実施例 54

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-N-メチル-2-フェニル-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド



ESI-MS Found:  $m/z$  493  $[M+H]^+$   
【0258】

#### 実施例 55～56

実施例 9-(2) で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩を 4-(3-(プロピオニルアミノ)フェニル)-1-ピペリジン (この化合物は、WO02/06245 に準じて合成した。) に、実施例 9-(4) で用いた 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸を所望の化合物に対応する原料にそれぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして実施例 55～56 の化合物を得た。

【0259】

#### 実施例 55

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2,2-ジメチル-N-メチル-N-[3-(4-(3-(プロピオニルアミノ)フェニル)-1-ピペリジニル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.24 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.52 (6H, s), 1.82-2.12 (8H, m), 2.36-2.53 (8H, m), 2.7-3.0 (2H, brs), 3.0-3.2 (1H, brs), 3.3-3.5 (1H, brs), 6.93-6.95 (2H, m), 7.00-7.08 (1H, m), 7.10-7.16 (1H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.24-7.4 (3H, m).

ESI-MS Found:  $m/z$  486  $[M+H]^+$

【0260】

#### 実施例 56

2,2-ビス(6-フルオロ-3-ピリジニル)-N-メチル-N-[3-(4-(3-(プロピオニルアミノ)フェニル)-1-ピペリジニル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.22-1.26 (3H, m), 1.68-2.11 (8H, m), 2.36-2.53 (5H, m), 2.94 (1H, d,  $J=11.4$  Hz), 3.01 (1.5H, s), 3

. 07 (1.5H, s), 3.00-3.08 (1H, m), 3.38-3.51 (2H, m), 5.23 (1H, s), 5.54 (1H, s), 6.89-6.95 (3H, m), 7.19-7.53 (4H, m), 7.72-7.80 (2H, m), 8.09-8.12 (2H, m).

ESI-MS Found: m/z 536 [M+H] +

【0261】

実施例 57~58

実施例 9-(2) で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩をスピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] に、実施例 9-(4) で用いた 2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸を所望の化合物に対応する原料にそれぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして実施例 57~58 の化合物を得た。

【0262】

実施例 57

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル)-N-[3-(スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド  
ESI-MS Found: m/z 518 [M+H] +

【0263】

実施例 58

2, 2-ビス (6-フルオロ-3-ピリジニル)-N-メチル-N-[3-(スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド  
ESI-MS Found: m/z 511 [M+H] +

【0264】

実施例 59

2, 2-ビス (4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-[3-(4-(6-フルオロ-3-ピリジニル) ピペリジン-1-イル) プロピル] アセトアミド

実施例 9-(2) で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩を 4-(6-フルオロ-3-ピリジニル) ピペリジンに、実施例 9-(4) で用いた 2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸を 2, 2-ビス (4-フルオロフェニル) 酢酸にそれぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして表題化合物を得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  482 [M+H]<sup>+</sup>

【0265】

実施例 60~61

実施例 9-(2) で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩を所望の化合物に対応する原料に、実施例 9-(4) で用いた 2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) 酢酸を 2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(4-フルオロフェニル) 酢酸にそれぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして実施例 60~61 の化合物を得た。

【0266】

実施例 60

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-[3-(スピロ [6-フルオロ-5-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found:  $m/z$  511 [M+H]<sup>+</sup>

【0267】

実施例 61

2-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-[3-(スピロ [6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found:  $m/z$  493 [M+H]<sup>+</sup>

【0268】

実施例 62~63

実施例 9-(1) で用いた tert-ブチル N-(3-ヒドロキシプロピル)-

N-メチル カーバメート tert-ブチル N-(3-ヒドロキシプロピル) -  
N-エチル カーバメートに、実施例 9-(2) で用いたスピロ [イソベンゾフ  
ラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩を所望の化合物に対応する原料  
にそれぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして実施例 62~63 の化合物を得た。

## 【0269】

## 実施例 62

2-(3, 4-ジフルオロフェニル) -N-エチル-2-(2-オキソ-1-ピ  
ロリジニル) -N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピ  
ペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 512 [M+H] +

## 【0270】

## 実施例 63

2-(3, 4-ジフルオロフェニル) -N-エチル-2-(2-オキソ-1-ピ  
ロリジニル) -N-[3-(4-(6-フルオロ-3-ピリジニル) ピペリジン  
-1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 503 [M+H] +

## 【0271】

## 実施例 64~65

実施例 9-(1) で用いた tert-ブチル N-(3-ヒドロキシプロピル) -  
N-メチル カーバメートを所望の化合物に対応する原料に、実施例 9-(2)  
で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩  
をスピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] に  
それぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして実施例 64~65 の化合物を得た。

## 【0272】

## 実施例 64

2-(3, 4-ジフルオロフェニル) -2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)  
-N-プロピル-N-[3-(スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3  
H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 544 [M+H] +

## 【0273】

## 実施例 65

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-イソプロピル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ[6-フルオロイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

ESI-MS Found:  $m/z$  544 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0274】

## 実施例 66

2,2-ビス(6-フルオロ-3-ピリジニル)-N-エチル-N-[3-(スピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

実施例 9-(1) で用いた tert-ブチル N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチル カバメートを tert-ブチル N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-エチル カバメートに、実施例 9-(2) で用いたスピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]・塩酸塩をスピロ[5-フルオロ-6-アザイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]に、実施例 9-(4) で用いた 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)酢酸を 2,2-ビス(6-フルオロ-3-ピリジニル)酢酸にそれぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして表題化合物を得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  526 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0275】

## 実施例 67~72

実施例 9-(1) で用いた tert-ブチル N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチル カバメートを tert-ブチル N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-エチル カバメートに、実施例 9-(2) で用いたスピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]・塩酸塩をスピロ[6-フルオロイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]に、実施例 9-(4) で用いた 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)酢酸を所望の化合物に対応する原料にそれぞれ替え、他は実施例 9 と同様にして実

施例 67~72 の化合物を得た。

【0276】

実施例 67

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-エチル-2-(4-(メタンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル)-N-[3-(スピロ[6-フルオロイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.19 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.77-2.04 (4H, m), 2.36-2.53 (4H, m), 2.50 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.7-2.8 (0.5H, m), 2.86 (3H, s), 2.89-2.96 (2.5H, m), 3.19-3.25 (3H, m), 3.41-3.43 (1H, m), 3.52-3.77 (2H, m), 3.89 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.14 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 5.01 (1H, s), 5.03 (1H, s), 6.54 (0.5H, s), 6.59 (0.5H, s), 6.81-6.85 (1H, m), 6.94-6.99 (1H, m), 7.06-7.08 (1H, m), 7.12-7.27 (3H, m).

ESI-MS Found:  $m/z$  623  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0277】

実施例 68

1-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-エチル-N-[3-(スピロ[6-フルオロイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]シクロペンタンカルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.73 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.11 (1H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.30-1.45 (1H, m), 1.6-2.1 (12H, m), 2.20-2.70 (6H, m), 2.90-3.10 (3H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 5.02 (2H, s), 6.80-6.9 (1H, m), 6.93-6.98 (2H, m), 7.00-7.15 (3H, m).

ESI-MS Found: m/z 501 [M+H] +  
【0278】

## 実施例 69

2, 2-ビス (6-フルオロ-3-ピリジニル) -N-エチル-N- [3- (スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 525 [M+H] +  
【0279】

## 実施例 70

1- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-エチル-N- [3- (スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] シクロプロパンカルボキサミド

ESI-MS Found: m/z 473 [M+H] +  
【0280】

## 実施例 71

2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -2, 2-ジメチル-N-エチル-N- [3- (スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 475 [M+H] +  
【0281】

## 実施例 72

2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-エチル-2- (2-オキソ-1-ピロリジニル) -N- [3- (スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド

ESI-MS Found: m/z 530 [M+H] +  
【0282】

## 実施例 73

2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-2- (2-オキソ-1-ピロリジニル) -N- [2-ヒドロキシ-3- (スピロ [イソベンゾフラン-1 (

3 H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] アセトアミド

(1) tert-ブチル N-メチル-N-(2-オキシラニルメチル) カルバメート (300 mg) の DMF (3 ml) 溶液にスピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩 (362 mg) 及び炭酸カリウム (332 mg) を加え 100℃ にて 18 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/20) で精製して、tert-ブチル N-メチル-N-[2-ヒドロキシ-3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロピル] カルバメート (578 mg) を淡黄色油状物質として得た。

(2) 上記化合物 (326 mg) をトリフルオロ酢酸に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。減圧下濃縮後、反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し 2-ヒドロキシ-N-メチル-3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プロパンアミン (208 mg) を淡黄色油状物質として得た。

(3) 上記化合物を用い実施例 1-(3) と同様にして表題化合物を得た。

ESI-MS Found: m/z 514 [M+H]<sup>+</sup>

【0283】

#### 実施例 74

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン]-1-イル) ブチル] アセトアミド

(1) スピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩 (2.80 g) と 2-(3-オキソブチル)-1H-イソインドール-1,3(2 H)-ジオン (2.0 g) の THF-メタノール (1:1 v/v, 40 ml) 溶液に 0.3 M 水素化シアノホウ素ナトリウム-1/2 塩化亜鉛メタノール溶液 (44 ml) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウ



ム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた固体を少量のメタノールで洗浄し、2-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン-1-イル] プチル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオン (578 mg) を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 (3.0 g) から実施例 1-(2) と同様にして得られた 3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プタンアミンをジオキサン (20 ml)、水 (20 ml) に溶解した。トリエチルアミン (2 ml) を加え、氷冷下クロロ炭酸エチル (0.84 ml) を滴下した。室温にて 15 時間攪拌後、減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製してエチル N-メチル-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プチル] カルバメート (1.09 g) を無色油状物質として得た。

(3) 上記化合物 (1.09 g) のジオキサン (10 ml) 溶液にリチウムアルミニウムヒドリド (360 mg) を加え 12 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、THF (50 ml) 及び 2N-水酸化ナトリウムを加え 5 時間攪拌した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物 (900 mg) を無色油状物質として得た。

(4) 上記化合物を用い実施例 1-(3) と同様にして表題化合物を得た。

ESI-MS Found: m/z 512 [M+H]<sup>+</sup>

【0284】

#### 実施例 75

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[3-(スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル) プチル] アセトアミド

実施例 74-(1) で用いたスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩をスピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H),

4'-ピペリジン]・塩酸塩に替え、他は実施例74と同様にして表題化合物を得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  530  $[M+H]^+$

【0285】

#### 実施例76

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-[2-フルオロ-3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

(1) 2-(2-オキシラニルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(112mg)とスピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン](105mg)のDMF(3ml)溶液を90℃にて18時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加えエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)で精製して、2-(2-ヒドロキシ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン-1-イル]プロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(124mg)を無色アモルファスとして得た。

(2) 上記化合物を用い実施例1-(2)と同様にして2-ヒドロキシ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン-1-イル]プロパンアミンを得た。

(3) 実施例74-(2)で用いたクロロ炭酸エチルをジ-tert-ブチルカーボネートに替え、他は実施例74-(2)と同様にしてtert-ブチル N-[2-ヒドロキシ-3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]カルバメートを得た。

(4) 上記化合物(210mg)とピリジン(0.25ml)のジクロロメタン(5ml)溶液に氷冷下ジエチルアミノスルファトリフルオリド(0.16ml)を滴下した。2時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸

エチル／ヘキサン＝1／1) で精製してtert-ブチル N-[2-フルオロ-3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] カルバメート (50mg) を得た。

(5) 上記化合物 (50mg) をトリフルオロ酢酸 (1ml) に溶解し、室温で30分間攪拌した。減圧下濃縮後、反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し2-フルオロ-3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロパンアミン (34mg) を淡黄色油状物質として得た。

(6) 上記化合物を用い実施例1-(3) と同様にして表題化合物を得た。

ESI-MS Found: m/z 502 [M+H]<sup>+</sup>  
[0286]

#### 実施例77

2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシー-N-メチル-2-(2-チアゾリル)-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド

(1) N-メチル-3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル)-1-プロパンアミン (260mg) のDMF (2ml) 溶液に2-(4-クロロフェニル)-2-オキソ酢酸 (224mg)、HOBt (18.5mg)、EDC1 (242mg) 及び炭酸水素ナトリウム (215mg) を加え、20時間攪拌した。反応液を水に希釈し、ジエチルエーテルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール／クロロホルム＝1／10) で精製して、2-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-オキソ-N-[3-(スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド (270mg) を黄色油状物質として得た。

(2) 2-プロモチアゾール (52mg) のジエチルエーテル (2ml) 溶液に-78℃にて1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.18ml) を加

えた。同温にて15分間攪拌した後、上記化合物(80mg)のジエチルエーテル溶液(2ml)を加え室温まで昇温した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮後、得られた残渣をプレパラティブTLC(メタノール/クロロホルム=1/20)で精製し、表題化合物(34.6mg)を褐色油状物質として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  512  $[M+H]^+$

【0287】

#### 実施例 78

2-(4-クロロフェニル)-2-(6-フルオロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシー-N-メチル-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

実施例 77-(2)で用いた2-プロモチアゾールを5-プロモ-2-フルオロピリジンに替え、他は実施例 77と同様にして表題化合物を得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  524  $[M+H]^+$

【0288】

#### 実施例 79

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-2-ヒドロキシー-N-メチル-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミド

(1) 実施例 77-(1)で用いたメチル 2-(4-クロロフェニル)-2-オキソ酢酸を2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-オキソ酢酸に替え、他は実施例 77-(1)と同様にして2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-オキソ-N-[3-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル)プロピル]アセトアミドを得た。

(2) 2-フルオロ-4-ヨードピリジン(64mg)のTHF(2ml)溶液に-40℃で2M-イソプロピルマグネシウムクロライド エーテル溶液(0.15ml)を加えた。30分攪拌後、上記化合物(100mg)のTHF溶液(2ml)を加え、30分間攪拌した。室温に昇温後、飽和塩化アンモニウム水溶

液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮後、得られた残渣をプレパラティブTLC（メタノール／クロロホルム＝1／10）で精製し、表題化合物（48mg）を無色油状物質として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  526  $[M+H]^+$

【0289】

#### 実施例 80

2-（3，4-ジフルオロフェニル）-2-（2-ピラジニル）-2-ヒドロキシ-N-メチル-N-〔3-（スピロ〔イソベンゾフラン-1（3H），4'-ピペリジン〕-1-イル）プロピル〕アセトアミド

2-ヨードピラジン（52.0mg、0.253mmol）のTHF（1ml）溶液に、0℃でn-ブチルマグネシウムクロライド（2M-エーテル溶液、0.11ml）を加え30分間攪拌した。続いて2-（3，4-ジフルオロフェニル）-N-メチル-2-オキソ-N-〔3-（スピロ〔イソベンゾフラン-1（3H），4'-ピペリジン〕-1-イル）プロピル〕アセトアミド（102mg）のTHF溶液（2ml）を加え1.5時間攪拌後、室温に昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮後、得られた残渣をプレパラティブTLC（メタノール／クロロホルム＝1／10）で精製し、表題化合物（25mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz， $\text{CDCl}_3$ ， $\delta$  ppm）：1.62-3.89（18H，m），5.07（2H，s），6.60-7.50（7H，m），8.29-8.53（2H，m），8.70（1H，s）。

ESI-MS Found:  $m/z$  509  $[M+H]^+$

【0290】

#### 実施例 81～83

実施例 77-（1）で用いたメチル 2-（4-クロロフェニル）-2-オキソ酢酸を 2-（3，4-ジフルオロフェニル）-2-オキソ酢酸に、N-メチル-3-（スピロ〔イソベンゾフラン-1（3H），4'-ピペリジン〕-1-イ

ル) -1-プロパンアミンを所望の化合物に対応する原料に、及び実施例 77 - (2) で用いた 2-プロモチアゾールを 5-プロモ-2-フルオロピリジンにそれぞれ替え、他は実施例 77 と同様にして実施例 81 ~ 83 の化合物を得た。

## 【0291】

## 実施例 81

2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-2- (6-フルオロ-3-ピリジニル) -N-メチル-N- [3- (4- (6-フルオロ-3-ピリジニル) ピペリジン) -1-イル) プロピル] アセトアミド  
ESI-MS Found: m/z 517 [M+H] +

## 【0292】

## 実施例 82

2- (6-フルオロ-3-ピリジニル) -2- (2, 4-ジフルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-N-メチル-N- [3- (スピロ [6-フルオロ-5-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド  
ESI-MS Found: m/z 515 [M+H] +

## 【0293】

## 実施例 83

2- (2, 4-ジフルオロフェニル) -2- (6-フルオロ-3-ピリジニル) -2-ヒドロキシ-N-メチル-N- [3- (スピロ [6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル) プロピル] アセトアミド  
ESI-MS Found: m/z 527 [M+H] +

## 【0294】

表 1 から表 4 に実施例化合物の構造を示す。

## 【0295】

【表 1】

実施例	構造	実施例	構造
1		14	
2		15	
3		16	
4		17	
5		18	
6		19	
7		20	
8		21	
9		22	
10		23	
11		24	
12		25	
13		26	

【0296】

【表 2】

実施例	構造	実施例	構造
27		40	
28		41	
29		42	
30		43	
31		44	
32		45	
33		46	
34		47	
35		48	
36		49	
37		50	
38		51	
39		52	

【0297】



【表 3】

実施例	構造	実施例	構造
53		66	
54		67	
55		68	
56		69	
57		70	
58		71	
59		72	
60		73	
61		74	
62		75	
63		76	
64		77	
65		78	

【 0 2 9 8 】

【表4】

実施例	構造	実施例	構造
79		82	
80		83	
81			

【0299】

本発明の化合物のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤としての作用は、以下の方法により確認できる。

【0300】

#### 試験例：MCH結合阻害試験)

ヒトMCH-1RをコードするcDNA配列 [フェブス・レターズ (FEB S Letters)、398巻、253頁 (1996年)、バイオミカ・エト・  
 ビオフィジカ・アクタ (Biochimica et Biophysica Acta)、1401巻、216頁 (1998年)] を、プラスミドベクター pEF/mic/cyto (インビトロジェン社製) にクローニングした。得られた発現ベクターをリポフェクトアミン・プラス試薬 (ライフ・テクノロジー社製) を用いて宿主細胞 CHO-K1 (アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション) にトランスフェクトし、MCH-1R発現細胞を得た。

【0301】

このMCH-1Rを発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物及び50 pMの [<sup>125</sup>I] MCH (NEN社製) とともに、アッセイ緩衝液 (10 mM 塩化マグネシウム、2 mM エチレンジアミン四酢酸、0.01% バシトラシン及び0.2% ウシ血清アルブミンを含む50 mM Tris緩衝液、pH 7.4) 中で25℃、1時間インキュベーションした後、グラスフィルター GF/C (ワットマン社製) にて濾過した。グラスフィルターを10 mM 塩化マグネシウム、2 mM エチレンジアミン四酢酸及び0.04% Tween-20を含

む 50 mM Tris 緩衝液、pH 7.4 にて洗浄後、ガラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は  $1 \mu\text{M}$  ヒト MCH 存在下で測定し、特異的 [ $^{125}\text{I}$ ] MCH 結合に対する被験化合物の 50% 阻害濃度 ( $\text{IC}_{50}$  値) を求めた。その結果を表 5 に示す。

## 【0302】

【表 5】

被試験化合物	$\text{IC}_{50}$ (nM)
実施例 6	5.0
実施例 12	1.0
実施例 18	1.9
実施例 28	1.9
実施例 33	1.4
実施例 43	0.2
実施例 48	6.5
実施例 55	2.5
実施例 62	1.0
実施例 83	1.7

## 【0303】

上記のとおり本発明の化合物は、MCH-1R に対する MCH の結合を強力に阻害し、MCH-1R 拮抗剤として作用した。

## 【0304】

## 【発明の効果】

本発明の化合物は、MCH-1R 拮抗作用を有し、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢

及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として有用である。

特許出願人 萬有製薬株式会社

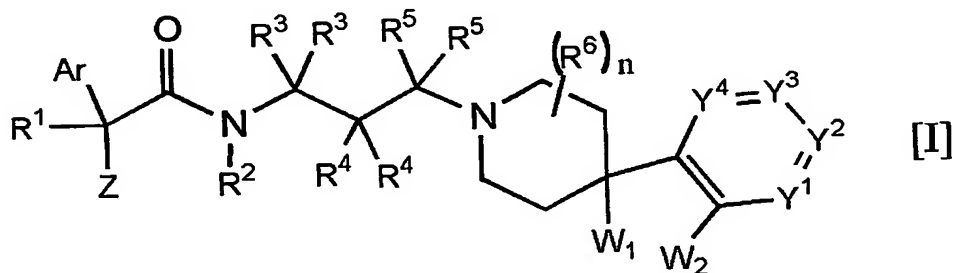
【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 中枢性疾患、循環器系疾患、代謝性疾患用の医薬品として有用な、メラニン凝集ホルモン受容体の拮抗剤を提供する。

【解決手段】 一般式 [I]

【化 1】



[式中、 $R^1$ は、水素原子、水酸基、低級アルキル基等を表し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は、水素原子、ハロゲン原子等を表し、 $W^1$ 及び $W^2$ は、各々独立して $-O-$ 、 $-CH_2-$ 等を表し、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 及び $Y^4$ は、 $-CH-$ 、 $-CF-$ 、 $-N-$ 等を表し、 $Z$ は、低級アルキル基、脂肪族複素環基等を表し、 $Ar$ は、1又は2環性の脂肪族複素環若しくは芳香族複素環を表す。 $n$ は、1～8の整数を表す。]で表されるピペリジン誘導体を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体の拮抗剤を提供する。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-032123
受付番号	50300208902
書類名	特許願
担当官	第二担当上席 0091
作成日	平成15年 2月12日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 2月10日

次頁無

特願 2 0 0 3 - 0 3 2 1 2 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 5 0 7 2 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号

氏 名

萬有製薬株式会社